

АРТРОФИБРОЗ ЛОКТЕВОГО СУСТАВА: МЕХАНИЗМЫ И ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ

К. А. Егизарян, Г. Д. Лазишвили, А. П. Ратьев, Д. А. Бадриев
Е. А. Жаворонков, А. А. Лидяев

Российский национальный исследовательский
медицинский университет имени Н. И. Пирогова,
117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1

Поступила в редакцию: 30.11.2022 г.
Принята в печать: 10.02.2023 г.

Дегенеративные заболевания, в основе которых лежит избыточное образование фиброзной ткани, являются распространенной и комплексной проблемой: выраженные и зачастую необратимые изменения приводят к нарушениям функции пораженного органа. Остеоартроз, остеоартрит, артрофиброз — патологические состояния, характеризующиеся хроническим воспалением и избыточной пролиферацией соединительной ткани. Локтевой сустав как наиболее мобильный и анатомически стабильный сустав человека подвержен артрофиброзу и значительному функциональному нарушению, что значительно снижает качество жизни пациента и обуславливает высокую социальную актуальность проблемы. Понимание механизмов развития артрофиброза позволяет определить наиболее эффективные точки приложения лечебных мероприятий, оптимальное время лечения и реабилитационных мероприятий, медикаментозную профилактику рецидива.

Ключевые слова: артрофиброз локтевого сустава, фиброз, патогенез фиброза, факторы развития артрофиброза, профилактика артрофиброза

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Егизарян К. А., Лазишвили Г. Д., Ратьев А. П., Бадриев Д. А., Жаворонков Е. А., Лидяев А. А. Артрофиброз локтевого сустава: механизмы и факторы развития. *Хирургическая практика*. 2023;8(1):81–97. <https://doi.org/10.38181/2223-2427-2023-1-7>.

Введение

Артрофиброз — полиэтиологичное заболевание, в основе которого лежат морфологические и структурные изменения мягких тканей и костно-хрящевых структур, возникающие вследствие травмы или имеющие нетравматическую природу. Существует корреляция между тяжестью повреждения и вероятностью развития артрофиброза. Наиболее частыми причинами развития становятся травмы, ожоги, нарушения нервной системы, ревматоидный артрит и длительная иммобилизация сустава. В качестве атравматических причин выступают первичный остеоартроз, инфекционные артриты, системные и врожденные заболевания [1–3].

Локтевой сустав предрасположен к развитию фибротических изменений в связи с особенностями анатомии и сложной биомеханикой. Снижение подвижности в локтевом суставе ограничивает функцию всей верхней конечности, что не позволяет не только удовлетворять

высокие требования пациентов для осуществления профессиональной деятельности, но и препятствует выполнению ежедневных бытовых функций, поддержанию гигиены, способности самостоятельно питаться, что приводит к резкому ухудшению качества жизни [1; 4].

Нормальная физиологическая амплитуда сгибания-разгибания в локтевом суставе составляет 0–145° [5], пронации-супинации — 0–180°, однако множество публикаций свидетельствуют о функционально необходимом объеме движений для осуществления ежедневных бытовых функций в объеме, не превышающем 100° сгибания-разгибания (30–130°), 50° пронации-супинации [1; 2; 6; 7].

Классическое определение тугоподвижности локтевого сустава подразумевает снижение объема движений в локтевом суставе, выходящее за пределы 30° разгибания и 120° сгибания [5; 8]. Однако существуют работы, иллюстрирующие современную тенденцию увеличения объема движений в локтевом суставе в связи с повсеместной необходимостью использования мобильных телефонов и персональных компьютеров, расширяющих «ежедневную» амплитуду движений до 150° сгибания и 73° пронации [5; 9; 10].

Исследования, включающие анализ данных, связанных с полом, немногочисленны. В некоторых работах указывается, что частота встречаемости артрофиброза локтевого сустава у мужчин несколько выше, чем у женщин, однако встречаются данные о большей предрасположенности к фиброзу женщин [5; 11; 12].

В более многочисленных работах, посвященных фибротическим изменениям коленного сустава, отмечено, что женщины чаще подвержены развитию артрофиброза, чем мужчины, по данным ряда исследований — в 2,5–2,8 раза [13]. При этом есть работы, в которых различия в зависимости от пола не выявлено [14].

Посттравматический артрофиброз локтевого сустава сопровождается относительно большим ограничением объема движений. Пациенты этой группы, как правило, моложе и активнее, в большей степени мотивированы на полноценное восстановление и прохождение адекватной реабилитации, что сказывается на прогностически благоприятном отдаленном результате хирургического лечения. Частота встречаемости артрофиброза посттравматической этиологии, по данным некоторых зарубежных источников, составляет от 3 до 20%. Наиболее масштабные данные представлены Wessel и соавт. и Schrupf и соавт. В результате анализа результатов лечения 19 063 и 10 672 пациентов с травмой локтевого сустава выявлено, что только 0,6 и 1,4% пациентов соответственно перенесли хирургическое вмешательство в связи с развившимся артрофиброзом [12; 15]. По данным D. Fan и соавт., частота развития артрофиброза локтевого сустава вследствие травмы достигает 12% [16].

Артрофиброз нетравматического генеза возникает в результате хронических воспалительных и дегенеративных заболеваний, сопровождается остеопорозом, обилием остеофитов и изменением капсульно-связочного аппарата, что нередко приводит к невозможности полного восстановления объема движений и худшему послеоперационному результату [17]. Первичный остеоартроз локтевого сустава нетравматической этиологии встречается редко, около 2% случаев, развивается у пациентов тяжелого физического труда и значительно связан с генетическими факторами [4].

Последние исследования иллюстрируют больший функциональный диапазон локтевого сустава для осуществления ежедневных бытовых функций [10]. Функциональный же дефицит локтевого сустава, сопровождающий его тугоподвижность, зачастую приводит к невозможности полноценной жизни, ограничению профессиональных навыков и трудностям самообслуживания.

Таким образом, лечение артрофиброза локтевого сустава — сложная и до конца не решенная проблема, что и обуславливает актуальность настоящего исследования.

Цель работы — выявить основные патогенетические факторы развития артрофиброза локтевого сустава, предрасполагающие условия к его развитию, что впоследствии может способствовать определению возможных точек приложения медикаментозной терапии.

Механизм развития

Фиброз является результатом нарушения регуляции врожденного и приобретенного иммунитета, взаимодействие которых лежит в основе большинства хронических воспалительных заболеваний [14].

Ключевым процессом в развитии артрофиброза выступает нарушение баланса между активностью провоспалительных и противовоспалительных медиаторов и клеточных структур. Фиброз — патологический результат нормального процесса восстановления поврежденных тканей [18; 19].

Вследствие повреждения эпителиальных и эндотелиальных клеток высвобождаются провоспалительные цитокины, что приводит к накоплению иммунокомпетентных клеток, в первую очередь нейтрофилов и макрофагов. Эти клетки обуславливают острую фазу воспаления и очищают вовлеченные ткани от поврежденных клеток и клеточных структур [18; 20].

Иммунные клетки, в свою очередь, также высвобождают провоспалительные факторы — хемокины и цитокины: трансформирующий фактор роста бета (TGF- β), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), интерлейкины IL-13, IL-4, которые приводят к активации и пролиферации миофибробластов [19].

Миофибробласты играют важную роль в заживлении ран. Обычно они отсутствуют в здоровых тканях и фенотипически являются промежуточными клетками между фибробластами и гладкомышечными клетками. Миофибробласты происходят из фибробластов и ряда других клеток путем дифференцировки под действием воспалительных цитокинов, однако миофибробласты также сами продуцируют TGF-b, IL-1b, IL-6 и тромбоцитарный фактор роста (PDGF) в дополнение к активным радикалам кислорода, которые активируют фибротический процесс. Таким образом, миофибробласты сопротивляются апоптозу и способны поддерживать себя путем секреции TGF-b и воспалительных цитокинов, активирующих иммунные клетки и последующий фиброз. Механические силы также изменяют биомеханическое действие фибробластов, приводя к их дифференцировке в миофибробласты [21–23].

Активированные миофибробласты мигрируют в поврежденные зоны. Их способность генерировать силы стягивания между клетками играет значительную роль в репарации ткани. В последующем с помощью миофибробластов достигается баланс между образованием и лизисом внеклеточного матрикса (ВКМ), что приводит к достижению гомеостаза ВКМ. Иммунные клетки подвергаются апоптозу, а эпителиальные/эндотелиальные клетки размножаются для регенерации мест повреждения, что приводит к заживлению ран [19; 23].

В отличие от нормального процесса заживления раны нарушение множества процессов может приводить к фиброзу. Под действием некоторых постоянных стимулов происходит избыточная экспрессия и гиперактивация провоспалительных факторов, которые в сочетании с недостатком противовоспалительных факторов приводят к аномальной сигнализации и переключению нормального заживления раны на профибротический процесс. Усиленная экспрессия миофибробластами α -гладкомышечного актина (α -SMA) способствует увеличению выработки коллагена и избыточного плотного ВКМ, окружающего капсулу сустава. Неспособность снижать активацию миофибробластов связана с продолжающейся реакцией иммунной системы в ответ на травму [20].

Устойчивая повышенная пролиферация миофибробластов приводит к развитию артрофиброза, сам фибротический процесс — к окислительному стрессу и вторичному повреждению тканей, что может способствовать развитию порочного круга профибротических

реакций. По данным Morrey и соавт., формирование фиброза предполагает включение множества пересекающихся петель обратной связи, которые работают в разных временных периодах [14; 24].

Внеклеточный матрикс состоит из волокон и основного вещества. Волокна, представленные коллагеновыми, эластическими и ретикулярными типами и создающие и поддерживающие архитектуру тканей, выполняют опорную, регуляторную, и трофическую функции [25].

Коллаген является основным компонентом соединительной ткани и наиболее распространенным белком в нашем организме, представляет собой тройную спираль из полипептидных цепей — тропоколлагена [26]. Его синтез и нахождение в тканях тщательно регулируются для поддержания тканевого гомеостаза: коллаген постоянно вырабатывается и лизируется, при этом этот баланс реализуется таким образом, чтобы предотвратить его избыточное накопление, развитие фиброза и дисфункцию [27].

При определенных условиях в фибробластах и миофибробластах происходит увеличение выработки матричной РНК коллагена, что приводит к образованию его пропептидов, впоследствии подвергающихся различным модификациям (гидроксилирование пролина и лизина, гликозилирование, образование дисульфидных связей), результатом чего становится образование спирали, состоящей из трех пропептидов коллагена. После секреции ее клеткой и воздействия пептидазы, формируется зрелая мономерная молекула коллагена. Ее дальнейшее превращение приводит к образованию микрофибрилл, фибрилл и коллагеновых волокон [27].

На данный момент описано 28 типов коллагена. Наиболее распространенные и значимые — коллаген I (соединительная ткань кожи, кости, связок), II (хрящевая ткань), III (ретикулярные волокна) и V типа (образует фибриллы с коллагеном I и III типов) [25; 26].

Коллаген I типа является основным компонентом внеклеточного матрикса. Он имеет большую прочность на растяжение, препятствующую нормальной растяжимости тканей, а при фиброзе наблюдается более высокое соотношение коллагена I типа к пластичному эластину по сравнению со здоровыми тканями. Фиброзный внеклеточный матрикс имеет обширные поперечные связи, что делает его очень устойчивым к деградации. В частности, повышается уровень перекрестного связывания гидроксизина, что приводит к необратимому накоплению коллагена и прочим эффектам клеточного ответа и синтеза ВКМ [14].

Клетки соединительной ткани, участвующие в регуляции фибротического процесса

Макрофаги. Макрофаги — второй по численности дифференциальной соединительной ткани, развиваются из моноцитов крови при их попадании в ткани. В соединительной ткани находятся в покое и активном состоянии. Макрофаги реагируют на множество различных сигналов путем секреции цитокинов и хемокинов и находятся в тесной связи с миофибробластами. Они могут быть активированы TGF- β и играют значительную роль в развитии фиброза. Активированный макрофаг секретирует воспалительные цитокины, включая TNF- α , IL-1 и IL-6, а также стимулирует дифференцировку клеток Th-17, которые также являются провоспалительными. Однако некоторые макрофаги секретируют противовоспалительные цитокины, включая IL-10 и IL-13, и играют значительную роль в разрешении воспалительного процесса. Нейтрофилы и макрофаги продуцируют и секретируют коллагеназу, катепсин G, желатиназу, эластазу, фосфолипазу A2 [28].

Группы макрофагов регулируют инициацию, поддержание и разрешение фиброза. Макрофаги — важный источник профибротических медиаторов TGF- β , IL-1 β и PDGF (тромбоцитарный фактор роста). PDGF способствует миграции, пролиферации и выживанию миофибробластов и повышает синтез TGF- β фибробластами, который, в свою очередь, стимулирует синтез коллагена. Макрофаги способны регулировать синтез внеклеточного матрикса независимо от TGF- β ,

однако также они участвуют в разрешении фиброза путем различных механизмов, включая лизис избыточного коллагена поврежденных тканей и секрецию коллагеназ, которые разрушают компоненты внеклеточного матрикса [29].

Тучные клетки. Тучные клетки инициируют и поддерживают воспаление, продуцируя и накапливая множество цитокинов, стимулирующих фиброз, включая TNF- α , IL-17 и TGF- β . Число тучных клеток увеличено в фибротически измененных тканях. Ферменты тучных клеток и базофилов способствуют перестройке внеклеточного матрикса [30]. Тучные клетки способны стимулировать пролиферацию фибробластов путем присоединения и прямого высвобождения цитокинов в их цитоплазму, что позволяет предположить механизм поддержания фиброза.

Т-клетки. Т-лимфоциты дифференцируются из претимоцитов, поступающих в тимус из костного мозга. В случае экспрессии CD8-рецепторов получают цитотоксические Т-лимфоциты (Т-киллеры), которые распознают и убивают измененные презентируемые клетки. При экспрессии CD4-рецептора Т-лимфоциты преимущественно становятся Т-хелперами, взаимодействующими с лимфоцитами и прочими иммунокомпетентными клетками. Выделяют несколько субпопуляций Т-хелперов. Th2 способствует выработке IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13 и участвуют в активации В-лимфоцитов. Хроническое воспаление не всегда сопровождается отложением элементов соединительной ткани, а степень развития фиброза жестко регулируется фенотипом развивающегося ответа Т-клеток [30].

Развитие избыточного воспаления обычно связано с активностью субпопуляции Th1. Т-клеточный тип ответа контролирует степень развития фиброза, причем Th2-клетки способствуют выработке ВКМ и фиброзу, в то время как Th1-клетки обычно подавляют его. Первичный ответ на хронические раздражители или чужеродные патогены, как правило, Th1-опосредованный. При скором устранении причины воспаления цитокины Th1 не наносят ощутимого повреждения тканям, но при длительно протекающем воспалении происходит вовлечение цитокинов Th2 для подавления активности Th1, таким образом, Th2 оказывает более глубокое регуляторное действие, способствуя заживлению тканей и ремоделированию ВКМ [25; 31].

Клеточные факторы, участвующие в патогенезе фиброза

Суммарно факторы, влияющие на развитие артрофиброза, условно можно разделить на внутриклеточные и внеклеточные [19].

Большинство внеклеточных факторов, такие как факторы роста и цитокины, являются лигандами. Эти факторы реализуются в различных сигнальных путях и вызывают внутриклеточную активацию, приводящую к профиброзным клеточным реакциям. Другие внеклеточные факторы, такие как матриксные металлопротеиназы (MMPs), могут разрушать ВКМ, чтобы предотвратить его чрезмерное накопление.

Факторы роста содержат широкое семейство белков, стимулирующих рост и пролиферацию клеток. Они секретируются фибробластами, иммунными клетками и эпителиальными, эндотелиальными клетками и регулируют межклеточные взаимодействия. При повреждении эндотелия клетки окружающих тканей значительно увеличивают выработку факторов роста, способствуя пролиферации иммунных клеток и фибробластов. Среди факторов роста TGF- β выступает основным модулятором фиброгенеза [19].

Трансформирующий фактор роста β . TGF- β играет центральную роль в патогенезе артрофиброза и всех фиброзных заболеваний, вызывая активацию и пролиферацию миофибробластов, ингибирование деградации коллагена и увеличение синтеза ВКМ. Является многофункциональным цитокином, регулирующим различные реакции, включая рост и дифференцировку клеток, апоптоз, миграцию клеток, регуляцию иммунных клеток и выработку внеклеточного матрикса (ECM) [32]. Различные типы клеток, включая макрофаги, лимфоциты, эпителиаль-

ные клетки, фибробласты, перicyты, эндотелиальные клетки и тромбоциты, могут продуцировать и секретировать изоформы TGF- β . Три изоформы TGF- β (TGF- β 1, - β 2 и - β 3) представляют собой центральные регуляторы клеточной дифференцировки, миграции, пролиферации и экспрессии генов и принимают участие как в репаративных, так и в фиброзных реакциях.

Принято считать, что TGF- β 1 является наиболее распространенной и профибротической изоформой. Однако ряд исследований демонстрирует как различные временные интервалы экспрессии, так и зачастую противоположные эффекты в зависимости от характера повреждающего агента и типа окружающих тканей [33].

Сигналинг TGF- β инициируется путем связывания лиганда с рецепторами I и II типа, что приводит к их фосфорилированию и активации регуляторных рецепторов R-SMAD. Фосфорилированный R-SMAD связывается с транскрипционными белками-регуляторами семейства SMAD, а последующая их транслокация в ядро приводит к экспрессии гена. SMAD-зависимый путь активации считается «каноническим», прочие пути активации связаны с различными рецепторами, и активация этих путей очень специфична и зависит от окружающих условий [34].

Выработка активированного TGF- β стимулируется действием свободных радикалов кислорода, высвобождающихся в результате повреждения тканей, окислительного стресса и дегрануляции тромбоцитов [32]. Поскольку свободные радикалы активируют TGF- β и приводят к апоптозу, а TGF- β индуцирует продукцию радикалов кислорода, таким образом формируется цикл положительной обратной связи.

Фибробласты используют митохондриальные свободные радикалы кислорода в качестве вторичных мессенджеров для облегчения различных путей передачи сигналов, в частности они требуются TGF- β для оптимальной дифференцировки миофибробластов [35].

Нарушение перфузии тканей, ингибирование комплексов дыхательной цепи митохондрий приводит к образованию свободных радикалов кислорода и активации NLRP3 опосредованного воспаления. Инфламмасома NLRP3 (относится к NOD-подобным рецепторам) является цитоплазматическим рецептором, запускающим механизмы врожденного иммунитета посредством синтеза провоспалительных цитокинов — интерлейкинов (IL)-1 β и IL-18 [36]. Этому способствует иной путь регуляции NLRP3, приводящий к развитию фиброза. В ответ на связывание TGF- β с комплексом рецепторов инфламмасома NLRP3 увеличивает выработку активных форм кислорода из митохондрий, которые, в свою очередь, опосредуют фосфорилирование R-SMAD, формируя положительную обратную связь [35].

Этот цикл может быть преувеличен другим эффектом TGF- β — ингибированием экспрессии антиоксидантных ферментов, в том числе глутатиона. Полученный в результате более высокий уровень митохондриальных активных форм кислорода значительно повышает содержание воспалительных цитокинов и продукцию инфламмасом [35].

Сигналинг TGF- β приводит к дифференцировке эффекторных клеток путем экспрессии гладкомышечного актина- α , отличительного признака миофибробластов (α -SMA). Кроме того, передача сигналов TGF- β приводит к транскрипции генов коллагена I и III, а также ингибиторы протеаз, такие как ингибитор активатора плазмина 1 (PAI-1) и тканевой ингибитор металлопротеиназ (TIMPs), способствующих накоплению внеклеточного матрикса. Баланс MMP и TIMPs модулирует процесс на протяжении всего развития фиброза, активацию цитокинов и миофибробластов и главным образом поддержание гомеостаза ВКМ. MMP играют ключевую роль в регуляции ряда процессов, включая ремоделирование ВКМ, пролиферацию, апоптоз и ангиогенез. MMPs также активируются IL-17A, еще одним цитокином, принимающим значительное участие в развитии фиброза [19; 37].

Хотя фибробласты являются основными мишенями TGF- β , некоторые профибротические эффекты могут оказывать влияние на другие типы клеток, включая макрофаги, эпителиальные клетки и эндотелий.

Последние исследования свидетельствуют о том, что ингибирование передачи сигналов TGF- β посредством блокирования SMAD3 приводит к снижению профибротических реакций как *in vitro*, так и *in vivo*. Поскольку TGF- β передает сигналы несколькими путями, включая Smad2/3, митоген-активируемые киназы (МАРК), продолжение исследования механизмов передачи сигналов TGF- β может внести ясность в то, какие именно клеточные процессы опосредуются конкретным сигнальным путем, и способствовать разработке очень специфичных терапевтических средств [32].

Интерлейкин-1. IL-1 β — важный медиатором фиброза, влияющий на миграцию клеток, адгезию, продукцию матриксных металлопротеиназ и экспрессию иммуномодулирующих генов [38]. Это мощный воспалительный цитокин, который индуцирует TGF- β и PDGF, приводя к развитию фиброза после травмы или инфекции. IL-1 β экспрессируется в фиброзных тканях, в основном продуцируется макрофагами [39].

Интерлейкин-6. IL-6 контролирует функции Т-клеток и их выживаемость, участвует в иммунной памяти воспаления и развитии хронического фиброза. Экспериментальные животные демонстрируют увеличение экспрессии рецепторов TGF- β и их сигнальной функции под влиянием этого цитокина, что доказывает наличие еще одной связи между воспалением и фиброзом [40–42].

Интерлейкин-11. IL-11 экспрессируется фибробластами, клетками эндотелия, остеобластами и другими клетками, является подвидом цитокинов IL-6. IL-11 — сильный профибротический цитокин, стимулирует синтез белков, участвующих в продукции ВКМ, сокращении и других процессах, протекающих при фиброзе. Выработка IL-11 регулируется TGF- β . Нейтрализация антител к IL-11 и ингибирование рецепторов IL-11 снижали эффекты TGF- β , что позволяет предположить новые терапевтические мишени для фиброза [43; 44].

Фактор некроза опухоли — α . ФНО- α — плейотропный воспалительный цитокин, который значительно регулирует продукцию TGF- β и экспрессию рецепторов, может стимулировать рост фибробластов и экспрессию коллагена I типа [45]. Продуцируется в основном макрофагами, моноцитами, НК-, Th-1-клетками. Стимулирует воспалительные сосудистые реакции, индуцирует секрецию белков острой фазы, хемокинов, активирует нейтрофилы, вызывает апоптоз. Клетками-мишенями являются макрофаги, клетки эндотелия, печени, гипоталамуса [30].

ФНО- α также вызывает профибротическую дифференцировку и воспалительный ответ, экспрессию PGE2. ФНО- α и IL-1 повышают синтез циклооксигеназы 2 (ЦОГ-2) в ответ на повреждение [46; 47].

Интерлейкин-17. IL-17 секретируется различными типами клеток, в первую очередь Т-хелперами-17 (Th17), НК-клетками, тучными и миелоидными клетками. IL-17 действует как сенсибилизатор боли, индуцирует миграцию моноцитов и активирует макрофаги, полученные из моноцитов, для выработки IL-1, TNF- α и PGE2 [48].

Th17 представляет собой подгруппу регуляторных Т-клеток, которые дифференцируются на периферии в присутствии IL-1 β , IL-6 и TGF- β . Они секретируют IL-17 — цитокин, который важен для активации и миграции иммунных клеток, побуждая их секретировать воспалительные цитокины и хемокины [44].

IL-17 регулирует выработку TGF- β и воспалительных цитокинов из хондроцитов и синовиальных фибробластов, а также способствует выживанию фибробластов. IL-17 может непосредственно индуцировать выработку коллагена типа I и нарушать гомеостаз ВКМ, одновременно стимулируя выработку MMP [49].

Петли обратной связи между ИЛ-17 и ИЛ-6, ФНО- α и ИЛ-1 считаются важными факторами развития хронических воспалительных заболеваний и обуславливают механизм развития хронического фиброза [48].

Внутриклеточные факторы, главным образом множественные киназы, передают сигналы посредством фосфорилирования и других путей. Активаторы или ингибиторы транскрип-

ции транслоцируются в ядро для регуляции экспрессии генов, связанных с клеточными реакциями и фиброзом. В определенных ситуациях внутриклеточные факторы также регулируют экспрессию внеклеточных факторов, таких как факторы роста и цитокины, и выделяют их из клеток для усиления воспалительных реакций. Помимо этого эпигенетические факторы влияют на экспрессию генов, связанных с фиброзом [19].

Инфламماسомы — внутриклеточные белковые комплексы, которые активируют каскад воспалительных реакций, повышая выработку и созревание воспалительных цитокинов. Активированные инфламماسомы играют центральную роль в фиброзе органов, способствует созреванию и секреции провоспалительных цитокинов IL-1 β и IL-18, повышая уровень α -SMA, фактора роста соединительной ткани и коллагена типа I [35; 36; 50].

Инфламماسомы обладают функцией памяти, присутствуют в иммунных клетках, миофибробластах и фибробластах, активируются различными стимулами вследствие повреждений и инфекции. Эти стимулы, включающие свободные радикалы кислорода, аденозинтрифосфат (АТФ), митохондриальную ДНК и белки, высвобождаемые из поврежденного ВКМ, также способны активировать сигнальный путь NF-kB (нуклеарный фактор kB) или ассоциированные с повреждением молекулярные паттерны (DAMPs).

Активность инфламماسом также регулируется секретируемыми факторами и межклеточными взаимодействиями. Кроме того, некоторые воспалительные цитокины, высвобождаемые из умирающих клеток, включая TNF- α , IL-1 α и IL-1 β и внутриклеточные белки, могут действовать как DAMPs и активировать инфламماسомы. Макрофаги, активированные TNF- α и TGF- β , также могут высвобождать белки, активирующие инфламماسомы и создающие перекрестные связи между продукцией воспалительных цитокинов и сигналингом TGF- β , что может приводить к петлям обратной связи и вовлечению в фибротический процесс [51; 52].

Инфламмасома NLRP3 является ключевым фактором в асептическом воспалении и связана с рядом аутоиммунных заболеваний. Повреждение тканей и накопление поврежденных митохондрий увеличивает продукцию митохондриальных активных форм кислорода, которые наряду с другими сигналами активируют NLRP3 и стимулируют превращение предшественников IL-1 β в биологически активную форму. NLRP3 также регулирует продукцию активных форм кислорода митохондриями. Активация каспазы-1 NLRP3 активирует предшественники IL-1 β и IL-18, а также вызывает секрецию IL-1 α и фактора роста фибробластов [52; 53].

Митоген-активированные протеинкиназы (MAPK) повышают экспрессию TGF- β в присутствии воспалительных цитокинов и формируют еще одну петлю обратной связи.

Существуют факторы, которые влияют на процесс фиброза как внеклеточно, так и внутриклеточно, включая активные формы кислорода (АФК), галектин-3 и гомолог лизооксидазы 2 (LOXL2), катализирующий формирование поперечных связей коллагена и эластина [54].

Многие исследования доказали, что различные фиброзные заболевания и процессы имеют общие базовые механизмы. Более того, для исследования патогенеза фиброза необходимо выходить за рамки определенной локализации, поскольку клеточный состав и генетическая последовательность функционируют схожим образом во многих органах [21].

Существование общих механизмов позволяет шире исследовать эту проблему и анализировать больший объем данных, что даст возможность перенимать методы лечения из смежных областей. Понимание механизмов развития фиброза помогает находить возможные факторы развития и точки приложения лечебных и профилактических мероприятий.

Предрасполагающие факторы развития артрофиброза

Не существует общепринятых методов для определения риска развития артрофиброза после травмы или оперативного вмешательства. Однако, понимая механизм развития, возможно превентивно назначить эффективную терапию и повлиять на снижение степени раз-

вития фиброза. Раннее развитие остеоартроза может служить предрасполагающим фактором для развития артрофиброза после травмы или операции. Провоспалительные цитокины IL-6 и TNF-α повышены в синовиальной жидкости измененного вследствие артроза сустава. В ряде исследований определяется взаимосвязь между остеоартрозом и фиброзом. Развитие артрофиброза является следствием избыточного количества TGF-β, при повышении которого в субхондральной кости и клетках синовиальной оболочки происходят рост сосудов, резорбция кости и изменения суставного хряща [55].

Наличие фибробластов в синовиальной жидкости может поддерживать воспаление, также отмечается увеличение их активности в послеоперационном периоде.

Капсула сустава продуцирует и накапливают воспалительные цитокины и иммунокомпетентные клетки, включая макрофаги, Т-клетки, В-клетки и тучные клетки, которые могут быть активированы локально посредством повреждения и выработки воспалительных цитокинов, в частности TNF-α и IL-6 [48].

Травма, предшествующая операции, как и последующие вмешательства, также является риском развития, иллюстрирующим своего рода «запоминание» каждого повреждения.

Депрессия иногда упоминается как одна из причин развития артрофиброза. Интересно отметить, что депрессия значительно связана с воспалением и воспаление может служить причиной депрессии, по этой причине, учитывая, что воспалительный процесс напрямую связан с артрофиброзом, можно сказать, что депрессия способствует его развитию [56].

Другие факторы риска: предшествующие воспалительные и аутоиммунные заболевания, включая сахарный диабет 2-го типа, анкилозирующий спондилит или ревматоидный артрит. Существуют исследования, иллюстрирующие, что пациенты с диабетом имеют большую вероятность развития артрофиброза, возможно вследствие провоспалительных процессов [57].

Фактор времени — важный прогностический критерий. Существуют морфологические различия активного и остаточного артрофиброза, что необходимо учитывать при определении лечебных и реабилитационных мероприятий.

Термин артрофиброз может обозначать два разных состояния:

- активную фазу, в которой продолжаются воспалительные процессы, выработка внеклеточного матрикса и регуляция посредством положительной обратной связи;
- остаточный артрофиброз, при котором объем движений сустава ограничен вследствие уже существующего внеклеточного матрикса, но процессы активного воспаления и фиброза разрешились.

Активный фиброз — результат перехода с первичного Th1-клеточного воспалительного ответа к Th2-опосредованному с продолжающимся провоспалительным воздействием. Данный механизм помогает регулировать воспаление иммунокомпетентными клетками и приводит к репаративным процессам, но также активирует накопление коллагена и развитие фиброза [14].

В случае хирургического лечения, как отмечается в литературе, наблюдалась тенденция к сокращению времени с момента травмы до открытого артролиза с 12 до 6 месяцев. Временной период от 6 до 10 месяцев продемонстрировал наилучшие функциональные результаты [58].

Хирургический артролиз, в свою очередь, является вторичной травматизацией, приводящей к пролиферации внеклеточного матрикса и провоспалительных медиаторов. Память иммунной системы и процесс обратной связи могут способствовать к дальнейшей стимуляции фибротических изменений в ответ на хирургическое вмешательство, что нередко приводит к рецидиву [49].

Генетические факторы риска. Некоторые пациенты имеют генетическую предрасположенность к развитию фиброза. В связи с многофакторностью патогенеза артрофиброза можно

предположить, что многие типы мутаций могут оказывать влияние на риск развития артрофиброза, включая мутации в иммунной системе, TGF- β -ответе и генах, ответственных за синтез и превращение коллагена [24].

Фиброз тканей — результат сложного взаимодействия между генетической предрасположенностью, активацией врожденной и адаптивной иммунных систем. Согласно данным современных исследований генетический анализ может позволить стратифицировать риски развития фиброза и использовать терапевтические методы, направленные на факторы избыточной профибротической активности вследствие мутации некоторых генов [59].

Половые различия в развитии артрофиброза

Известно, что иммунный ответ у обоих полов различается и аутоиммунные и воспалительные заболевания преимущественно развиваются у женщин [около 80 % случаев]. Также женщины в большей степени склонны развитию остеоартроза, который, согласно последним исследованиям, дебютирует и прогрессирует за счет воспалительных изменений, что подтверждается высоким уровнем провоспалительных цитокинов в суставе [11].

Половые различия в воспалительном ответе обусловлены генотипом и влиянием половых гормонов. Женщины обладают выраженным врожденным и адаптивным иммунным ответом, вдвое реже подвержены риску серьезных послеоперационных инфекционных осложнений, что, возможно, связано со способностью эстрогена регулировать провоспалительные цитокины, включая IL-1 и IL-6. TGF- β также регулируется и активируется под действием прогестерона и эстрогена [60]. Поскольку нарушения регуляции иммунного и воспалительного ответа приводят к фиброзу, большая частота артрофиброза у женщин обусловлена влиянием половых гормонов на иммунную систему [61].

Выявление критериев, позволяющих определить риск развития послеоперационного развития артрофиброза, является актуальной проблемой. В дополнение к предоперационному обследованию определение этих маркеров может быть полезным в послеоперационном периоде для применения профилактических медикаментозных алгоритмов.

Обсуждение

Фибротические изменения являются результатом сложного и разнонаправленного каскада реакций, включающего в себя множество специфических и побочных элементов различной химической природы. Барьерная функция фиброза заключается в ограничении, как правило, хронического очага воспаления от окружающих интактных тканей. Посттравматический артрофиброз — это частный случай, схожий по морфологии, но имеющий патогенетические особенности, отличающие его от системных заболеваний, инфекционных процессов и прочих разнообразных причин, приводящих к воспалительному процессу в области суставов. Нарушения этого барьерного защитного механизма обусловлены изменением про- и противовоспалительного баланса, избыточной активацией различными факторами (в том числе травмой) или аномально выраженным иммунным ответом, приводящими к патологическому течению и дисфункции.

Артрофиброз локтевого сустава проявляется в его тугоподвижности и дисфункции, что определяет актуальность проблемы. Анатомически сложное строение предрасполагает к ограничению объема движений при фибротических изменениях, что приводит к невозможности выполнения профессиональных и ежедневных бытовых задач и резкому снижению качества жизни.

Морфологические свойства фибротически измененной ткани, параартикулярное избыточное накопление плотного внеклеточного матрикса нередко не позволяют достичь желаемого функционального результата с применением арсенала консервативного лечения. Однако, при-

бегая к хирургическому лечению путем грубого воздействия на измененный сустав, мы подвергаем его вторичной травматизации, что в случае уже существующей профибротической тенденции может приводить к петле положительной обратной связи.

Исследуя патогенез развития артрофиброза, мы стремимся выделить показания, сроки и объемы хирургического лечения, определить точки приложения медикаментозной терапии, позволяющей снизить степень развития фиброза, а также минимизировать риски рецидива после хирургического лечения.

На данный момент не существует полноценного суждения о механизме развития и ключевых предрасполагающих факторах развития артрофиброза. Согласно данным, встречающимся в литературе, к таким факторам относятся генетическая предрасположенность, острая травма или хроническая травматизация, системные воспалительные и некоторые метаболические заболевания, влияние половых гормонов и варианты дисплазии соединительной ткани.

Высокое клиническое значение фиброза, лежащего в основе патогенеза множества заболеваний, является причиной распространенного междисциплинарного интереса к этой проблеме и большого количества проводимых исследований по этой теме. Продолжительное время приоритетным направлением было изучение влияния противовоспалительных препаратов в связи с патогенетической связью между воспалением и фиброзом, однако по мере прогресса в понимании патофизиологии фиброза появляются новые точки приложения и механизмы лекарственной терапии.

Продолжение исследования данной проблемы может позволить использовать в практике новые фармакологические решения, дополняющие хирургические и физиотерапевтические методы, что приведет к разработке наиболее эффективного и комплексного алгоритма лечения.

Список литературы/References

1. Adolfsson L. Post-traumatic stiff elbow. *EFORT Open Rev.* 2018;3(5):210–216. <https://doi.org/10.1302/2058-5241.3.170062>.
2. Masci G, Cazzato G, Milano G, Ciolli G, Malerba G, Perisano C, Greco T, Osvaldo P, Maccauro G, Liuzza F. The stiff elbow: Current concepts. *Orthop Rev (Pavia)*. 2020. Jun 25;12[Suppl 1]:8661. <https://doi.org/10.4081/or.2020.8661>.
3. Nandi S, Maschke S, Evans PJ, Lawton JN. The stiff elbow. *Hand.* 2009;4(4):368–379. <https://doi.org/10.1007/s11552-009-9181-z>.
4. Ravalli S, Pulici C, Binetti S, Aglieco A, Vecchio M, Musumeci G. An Overview of the Pathogenesis and Treatment of Elbow Osteoarthritis. *J Funct Morphol Kinesiol.* 2019. <https://doi.org/10.3390/jfkm4020030>.
5. Mittal R. Posttraumatic stiff elbow. *Indian J Orthop.* 2017;51(1):4–13. <https://doi.org/10.4103/0019-5413.197514>.
6. Zhang D, Nazarian A, Rodriguez EK. Post-traumatic elbow stiffness: Pathogenesis and current treatments. *Shoulder Elb.* 2020;12(1):38–45. <https://doi.org/10.1177/1758573218793903>.
7. Ратьев А. П., Егизарян К. А., Жаворонков Е. А., Мельников В. С. Лечение остеоартроза локтевого сустава. Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. 2014;2:50–60.
[Rat'ev AP, Egizaryan KA, Zhavoronkov EA, Mel'nikov VS. The treatment of osteoarthritis of the elbow joint. *Voprosy rekonstruktivnoj i plasticheskoy hirurgii.* 2014;2:50–60 (in Russ.)].
8. Evans PJ, Nandi S, Maschke S, Hoyer HA, Lawton JN. Prevention and Treatment of Elbow Stiffness. *J Hand Surg Am.* 2009;34(4):769–778. <https://doi.org/10.1016/j.jhsa.2009.02.020>.
9. Gracitelli MEC, Guglielmetti CLB, Botelho CAS, Malavolta EA, Assunção JH, Neto AAF. Surgical treatment of post-traumatic elbow stiffness by wide posterior approach. *Rev Bras Ortop.* 2020;55(5):570–578. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1700827>.

10. Sardelli M, Tashjian RZ, MacWilliams BA. Functional elbow range of motion for contemporary tasks. *J Bone Jt Surg—Ser A*. 2011;93(5):471–477. <https://doi.org/10.2106/JBJS.I.01633>.
11. Klein SL, Flanagan KL. Sex differences in immune responses. *Nat Rev Immunol*. 2016;16(10):626–638. <https://doi.org/10.1038/NRI.2016.90>.
12. Schruppf MA, Lyman S, Do H, et al. Incidence of postoperative elbow contracture release in New York State. *J Hand Surg Am*. 2013;38(9). <https://doi.org/10.1016/j.jhsa.2013.05.005>.
13. Sanders TL, Kremers HM, Bryan AJ, Kremers WK, Stuart MJ, Krych AJ. Procedural Intervention for Arthrofibrosis after ACL reconstruction: Trends over Two Decades. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2017;25(2):532. <https://doi.org/10.1007/S00167-015-3799-X>.
14. Usher KM, Zhu S, Mavropalias G, Carrino JA, Zhao J, Xu J. Pathological mechanisms and therapeutic outlooks for arthrofibrosis. *Bone Res*. 2019;7(1). <https://doi.org/10.1038/s41413-019-0047-x>.
15. Wessel LE, Gu A, Richardson SS, Fufa DT, Osei DA. Elbow contracture following operative fixation of fractures about the elbow. *JSES Open Access*. 2019;3(4):261–265. <https://doi.org/10.1016/j.jses.2019.09.004>.
16. Fan D, Wang W, Hildebrand KA, Fan CY. Open arthrolysis for elbow stiffness increases carrying angle but has no impact on functional recovery. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016;17(1). <https://doi.org/10.1186/s12891-016-1205-6>.
17. Rai S, Zhang Q, Tamang N, Jin S, Wang H, Meng C. Arthroscopic arthrolysis of posttraumatic and non-traumatic elbow stiffness offers comparable clinical outcomes. *BMC Musculoskelet Disord*. 2019. Jun 15;20(1):285. <https://doi.org/10.1186/s12891-019-2666-1>.
18. Baranowski A, Schlemmer L, Förster K, Slotina E, Mickan T, Truffel S, Klein A, Mattyasovszky SG, Hofmann A, Ritz U, Rommens PM. Effects of losartan and atorvastatin on the development of early posttraumatic joint stiffness in a rat model. *Drug Des Devel Ther*. 2019. Jul 30;13:2603–2618. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S204135>.
19. Li X, Zhu L, Wang B, Yuan M, Zhu R. Drugs and targets in fibrosis. *Front Pharmacol*. 2017;8(NOV):855. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00855>.
20. Salib CG, Reina N, Trousdale WH, Limberg AK, Tibbo ME, Jay AG, Robin JX, Turner TW, Jones CR, Paradise CR, Lewallen EA, Bolon B, Carter JM, Berry DJ, Morrey ME, Sanchez-Sotelo J, van Wijnen AJ, Abdel MP. Inhibition of COX-2 Pathway as a Potential Prophylaxis Against Arthrofibrogenesis in a Rabbit Model of Joint Contracture. *J Orthop Res*. 2019;37(12):2609–2620. <https://doi.org/10.1002/jor.24441>.
21. Wenzke KE, Cantemir-Stone C, Zhang J, Marsh CB, Huang K. Identifying common genes and networks in multi-organ fibrosis. *AMIA Jt Summits Transl Sci Proc*. 2012;2012:106–115.
22. Kendall RT, Feghali-Bostwick CA. Fibroblasts in fibrosis: novel roles and mediators. *Front Pharmacol*. 2014. May 27;5:123. <https://doi.org/10.3389/FPHAR.2014.00123>.
23. Li B, Wang JH-C. Fibroblasts and Myofibroblasts in Wound Healing: Force Generation and Measurement. *J Tissue Viability*. 2011;20(4):108. <https://doi.org/10.1016/J.JTV.2009.11.004>.
24. Morrey ME, Sanchez-Sotelo J, Lewallen EA, An KN, Grill DE, Steinmann SP, Yao JJ, Salib CG, Trousdale WH, Reina N, Kremers HM, Lewallen DG, van Wijnen AJ, Abdel MP. Intra-articular injection of a substance P inhibitor affects gene expression in a joint contracture model. *J Cell Biochem*. 2018. Feb 119(2):1326–1336. <https://doi.org/10.1002/JCB.26256>.
25. Меденев О. Д. Гистология, цитология, эмбриология. Витебск: ВГМУ; 2014, 439 с. [Medenec OD. Histology, cytology, embryology. M.: Vitebsk: VGMU; 2014, 439 p. (in Russ.)].
26. Остроушко А. П., Андреев А. А., Лаптиёва А. Ю., Глухов А. А. Коллаген и его применение при лечении ран. Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2021;14(1):85–90. [Ostroushko AP, Andreev AA, Laptyova AY, Gluhov AA. Collagen and Use Its in the Treatment of Wounds. *Vestnik eksperimental'noj i klinicheskoy hirurgii*. 2021;14(1):85–90 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.18499/2070-478X-2021-14-1-85-90>.
27. McKleroy W, Lee T-H, Atabai K. Always cleave up your mess: targeting collagen degradation to treat tissue fibrosis. *Am J Physiol—Lung Cell Mol Physiol*. 2013;304(11):L709. <https://doi.org/10.1152/AJPLUNG.00418.2012>.

28. Rockey DC, Bell PD, Hill JA. Fibrosis — A Common Pathway to Organ Injury and Failure. *N Engl J Med*. 2015;372(12):1138–1149. <https://doi.org/10.1056/nejmra1300575>.
29. Wynn TA, Barron L. Macrophages: Master Regulators of Inflammation and Fibrosis. *Semin Liver Dis*. 2010;30(3):245. <https://doi.org/10.1055/S-0030-1255354>.
30. Хайтов Р. М. Иммунология: структура и функции иммунной системы. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014, 68 с. [Haitov RM. Immunology: structure and functions of the immune system. M.: GEOTAR-Media; 2014, 68 p. (in Russ.)].
31. Wynn TA. Fibrotic disease and the T_H1/T_H2 paradigm. *Nat Rev Immunol*. 2004;4(8):583. <https://doi.org/10.1038/NRI1412>.
32. Flanders KC. Smad3 as a mediator of the fibrotic response. *Int J Exp Pathol*. 2004;85(2):47. <https://doi.org/10.1111/J.0959-9673.2004.00377.X>.
33. Frangogiannis NG. Transforming growth factor- β in tissue fibrosis. *J Exp Med*. 2020;217(3). <https://doi.org/10.1084/JEM.20190103>.
34. Gilbert RWD, Vickaryous MK, Vitoria-Petit AM. Signalling by Transforming Growth Factor Beta Isoforms in Wound Healing and Tissue Regeneration. *J Dev Biol*. 2016;4(2):21. <https://doi.org/10.3390/JDB4020021>.
35. Bracey NA, Gershkovich B, Chun J, Vilaysane A, Meijndert HC, Wright JR Jr, Fedak PW, Beck PL, Muruve DA, Duff HJ. Mitochondrial NLRP3 protein induces reactive oxygen species to promote Smad protein signaling and fibrosis independent from the inflammasome. *J Biol Chem*. 2014. Jul 11;289(28):19571–19584. <https://doi.org/10.1074/JBC.M114.550624>.
36. Cordero MD, Alcocer-Gómez E, Culic O, Carrión AM, de Miguel M, Díaz-Parrado E, Pérez-Villegas EM, Bullón P, Battino M, Sánchez-Alcazar JA. NLRP3 inflammasome is activated in fibromyalgia: the effect of coenzyme Q10. *Antioxid Redox Signal*. 2014. Mar 10;20(8):1169–1180. <https://doi.org/10.1089/ARS.2013.5198>.
37. Liu RM, Pravia KAG. Oxidative stress and glutathione in TGF- β -mediated fibrogenesis. *Free Radic Biol Med*. 2010;48(1):1. <https://doi.org/10.1016/J.FREERADBIOMED.2009.09.026>.
38. Gasse P, Mary C, Guenon I, Noulin N, Charron S, Schnyder-Candrian S, Schnyder B, Akira S, Quesniaux VF, Lagente V, Ryffel B, Couillin I. IL-1R1/MyD88 signaling and the inflammasome are essential in pulmonary inflammation and fibrosis in mice. *J Clin Invest*. 2007. Dec 117(12):3786–3799. <https://doi.org/10.1172/JCI32285>.
39. Seki E, Schwabe RF. Hepatic Inflammation and Fibrosis: Functional Links and Key Pathways. *Hepatology*. 2015;61(3):1066. <https://doi.org/10.1002/HEP.27332>.
40. Fielding CA, Jones GW, McLoughlin RM, McLeod L, Hammond VJ, Uceda J, Williams AS, Lambie M, Foster TL, Liao CT, Rice CM, Greenhill CJ, Colmont CS, Hams E, Coles B, Kift-Morgan A, Newton Z, Craig KJ, Williams JD, Williams GT, Davies SJ, Humphreys IR, O'Donnell VB, Taylor PR, Jenkins BJ, Topley N, Jones SA. Interleukin-6 signaling drives fibrosis in unresolved inflammation. *Immunity*. 2014. Jan 16;40(1):40–50. <https://doi.org/10.1016/J.IMMUNI.2013.10.022>.
41. Barnes TC, Anderson ME, Moots RJ. The Many Faces of Interleukin-6: The Role of IL-6 in Inflammation, Vasculopathy, and Fibrosis in Systemic Sclerosis. *Int J Rheumatol*. 2011;2011:721608. <https://doi.org/10.1155/2011/721608>.
42. Luckett-Chastain LR, Cottrell ML, Kwar BM, Ihnat MA, Gallucci RM. Interleukin (IL)-6 modulates transforming growth factor- β receptor I and II (TGF- β RI and II) function in epidermal keratinocytes. *Exp Dermatol*. 2017;26(8):697. <https://doi.org/10.1111/EXD.13260>.
43. Ng B, Cook SA, Schafer S. Interleukin-11 signaling underlies fibrosis, parenchymal dysfunction, and chronic inflammation of the airway. *Exp Mol Med*. 2020;52(12):1871. <https://doi.org/10.1038/S12276-020-00531-5>.
44. Akdis M, Aab A, Altunbulakli C, Azkur K, Costa RA, Cramer R, Duan S, Eiwegger T, Eljaszewicz A, Ferstl R, Frei R, Garbani M, Globinska A, Hess L, Huitema C, Kubo T, Komlosi Z, Konieczna P, Kovacs N, Kucuksezzer UC, Meyer N, Morita H, Olzhausen J, O'Mahony L, Pezer M, Prati M, Rebane A, Rhyner C, Rinaldi A, Sokolowska M, Stanic B, Sugita K, Treis A, van de Veen W, Wanke K, Wawrzyniak M, Wawrzyniak P, Wirz OF, Zakzuk JS, Akdis CA. Interleukins (from IL-1 to IL-38), interferons, transforming growth factor β , and TNF- α : Receptors, functions, and roles in diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2016. Oct 138(4):984–1010. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.06.033>.

45. Sullivan DE, Ferris M, Pociask D, Brody AR. Tumor necrosis factor- α induces transforming growth factor- β 1 expression in lung fibroblasts through the extracellular signal-regulated kinase pathway. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2005. Apr 32(4):342–349. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2004-02880C>.
46. Dinarello CA. Anti-inflammatory Agents: Present and Future. *Cell*. 2010;140(6):935–950. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.02.043>.
47. Oikonomou N, Harokopos V, Zalevsky J, Valavanis C, Kotanidou A, Szymkowski DE, Kollias G, Aidinis V. Soluble TNF mediates the transition from pulmonary inflammation to fibrosis. *PLoS One*. 2006. Dec 27;1(1):e108. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0000108>.
48. Snelling SJ, Bas S, Puskas GJ, Dakin SG, Suva D, Finckh A, Gabay C, Hoffmeyer P, Carr AJ, Lübbecke A. Presence of IL-17 in synovial fluid identifies a potential inflammatory osteoarthritic phenotype. *PLoS One*. 2017. Apr 11;12(4):e0175109. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0175109>.
49. Luo Y, Xie X, Luo D, Wang Y, Gao Y. The role of halofuginone in fibrosis: more to be explored? *J Leukoc Biol*. 2017;102(6):1333–1345. <https://doi.org/10.1189/JLB.3RU0417-148RR>.
50. Гариб Ф. Ю., Ризопулу А. П. Инфламмосомы и воспаление. Российский иммунологический журнал. 2017;4(20):620–626.
- [Garib FY, Rizopulu AP. Inflammasomes and inflammation. *Rossiiskij immunologicheskij zhurnal*. 2017;4(20):620–626 (in Russ.).]
51. Dorrington MG, Fraser IDC. NF- κ B Signaling in Macrophages: Dynamics, Crosstalk, and Signal Integration. *Front Immunol*. 2019;10(APR):705. <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2019.00705>.
52. Ouyang X, Ghani A, Mehal WZ. Inflammasome biology in fibrogenesis. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1832(7):979–988. <https://doi.org/10.1016/J.BBADIS.2013.03.020>.
53. Zhang WJ, Chen SJ, Zhou SC, Wu SZ, Wang H. Inflammasomes and Fibrosis. *Front Immunol*. 2021. Jun 11;12:643149. <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2021.643149>.
54. Puente A, Fortea JL, Cabezas J, Arias Loste MT, Iruzubieta P, Llerena S, Huelin P, Fábrega E, Crespo J. LOXL2-A New Target in Antifibrogenic Therapy? *Int J Mol Sci*. 2019. Apr 2;20(7):1634. <https://doi.org/10.3390/IJMS20071634>.
55. Shen J, Li S, Chen D. TGF- β signaling and the development of osteoarthritis. *Bone Res*. 2014;2:14002. <https://doi.org/10.1038/BONERES.2014.2>.
56. Bufalino C, Hepgul N, Aguglia E, Pariente CM. The role of immune genes in the association between depression and inflammation: a review of recent clinical studies. *Brain Behav Immun*. 2013;31:31–47. <https://doi.org/10.1016/J.BBI.2012.04.009>.
57. Huang YP, Fann CY, Chiu YH, Yen MF, Chen LS, Chen HH, Pan SL. Association of diabetes mellitus with the risk of developing adhesive capsulitis of the shoulder: a longitudinal population-based followup study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013. Jul 65(7):1197–1202. <https://doi.org/10.1002/ACR.21938>.
58. Sun C, Zhou X, Yao C, Poonit K, Fan C, Yan H. The timing of open surgical release of post-traumatic elbow stiffness: A systematic review. *Med (United States)*. 2017;96(49). <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000009121>.
59. Garcia CK. Insights from human genetic studies of lung and organ fibrosis. *J Clin Invest*. 2018. Jan 2;128(1):36–44. <https://doi.org/10.1172/JCI93556>.
60. Maurya VK, Jha RK, Kumar V, Joshi A, Chadchan S, Mohan JJ, Laloraya M. Transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) liberation from its latent complex during embryo implantation and its regulation by estradiol in mouse. *Biol Reprod*. 2013. Oct 10;89(4):84. <https://doi.org/10.1095/BIOLREPROD.112.106542>.
61. Roved J, Westerdahl H, Hasselquist D. Sex differences in immune responses: Hormonal effects, antagonistic selection, and evolutionary consequences. *Horm Behav*. 2017;88:95–105. <https://doi.org/10.1016/J.YH-BEH.2016.11.017>.

Об авторах

Карен Альбертович Егиазарян, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Россия.

E-mail: egkar@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-6680-9334>

Гурам Давидович Лазишвили, доктор медицинских наук, профессор кафедры травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Россия.

E-mail: guramlaz@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-3375-9879>

Андрей Петрович Ратьев, доктор медицинских наук, профессор кафедры травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Россия.

E-mail: anratiev@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-6559-4263>

Денис Айдарович Бадриев, ассистент кафедры травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Россия.

E-mail: ill1dan@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0003-3497-5933>

Евгений Александрович Жаворонков, кандидат медицинских наук, доцент кафедры травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Россия.

E-mail: ezhavoronkov@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-2486-225X>

Антон Анатольевич Лидяев, ассистент кафедры травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Россия.

E-mail: dr.lidyaev@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-1246-7578>

Для корреспонденции:

Денис Айдарович Бадриев, кафедра травматологии ортопедии и военно-полевой хирургии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1.

E-mail: ill1dan@mail.ru

doi: 10.38181/2223-2427-2023-1-1



ARTHROFIBROSIS OF THE ELBOW JOINT: MECHANISMS AND FACTORS OF DEVELOPMENT

K. A. Egiazaryan, G. D. Lazishvili, A. P. Ratyev, D. A. Badriev

E. A. Zhavoronkov, A. A. Lidyayev

Pirogov Russian National Research Medical University,
Ostrovitianov St. 1, Moscow, Russia, 117997

Received 30 November 2022
Accepted 10 February 2023

Degenerative diseases that involve excessive formation of fibrous tissue are complex and common problems. These diseases cause pronounced and often irreversible changes, resulting in the dysfunction of the affected organ. Osteoarthritis, osteoarthritis, and arthrofibrosis are pathological conditions characterized by chronic inflammation and excessive proliferation of connective tissue. The elbow joint, being the most mobile and anatomically stable joint in humans, is often affected by arthrofibrosis, resulting in significant functional impairment and reduced quality of life for patients. This problem has significant social relevance. Understanding the mechanisms that lead to arthrofibrosis can help determine the most effective therapeutic interventions, the optimal timing for treatment and rehabilitation, and the use of preventive measures to reduce the risk of relapse.

Keywords: arthrofibrosis of the elbow joint, fibrosis, pathogenesis of fibrosis, factors of development of arthrofibrosis, prevention of arthrofibrosis

Conflict of interest: The authors declare no conflicts of interest.

To cite this article: Egiazaryan K. A., Lazishvili G. D., Ratyev A. P., Badriev D. A., Zhavoronkov E. A., Lidyayev A. A. Arthrofibrosis of the elbow joint: mechanisms and factors of development. *Surgical practice (Russia)*. 2023;8(1):81–97. <https://doi.org/10.38181/2223-2427-2023-1-7> (in Russ.).

The authors

Prof **Karen A. Egiazaryan**, Pirogov Russian National Research Medical University, Russia.
E-mail: egkar@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-6680-9334>

Prof **Guram D. Lazishvili**, Pirogov Russian National Research Medical University, Russia.
E-mail: guramlaz@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-3375-9879>

Prof **Andrey P. Ratyev**, Pirogov Russian National Research Medical University, Russia.
E-mail: anratiev@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-6559-4263>

Denis A. Badriev, Pirogov Russian National Research Medical University, Russia.
E-mail: ill1dan@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-3497-5933>

Dr **Evgenij A. Zhavoronkov**, Pirogov Russian National Research Medical University, Russia.

E-mail: ezhavoronkov@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-2486-225X>

97

Anton A. Lidyayev, Pirogov Russian National Research Medical University, Russia.

E-mail: dr.lidyayev@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-1246-7578>

For correspondence:

Denis A. Badriev, Department of Traumatology, Orthopedics and Military Field Surgery, Pirogov Russian National Research Medical University, Ostrovitianov St. 1, Moscow, 117997, Russia.

E-mail: ill1dan@mail.ru