

Гений ортопедии. 2023;29(2):211-224.*Genij Ortopedii.* 2023;29(2):211-224.

Обзорная статья

УДК 616.72-003.215-002

<https://doi.org/10.18019/1028-4427-2023-29-2-211-224>**Посттравматический гемартроз с точки зрения теории воспаления****Ольга Викторовна Бердюгина¹✉, Валерий Александрович Черешнев¹, Кирилл Александрович Бердюгин²**¹ Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук, Екатеринбург, Россия² Уральский институт травматологии и ортопедии имени В.Д. Чаклина, Екатеринбург, Россия**Автор, ответственный за переписку:** Ольга Викторовна Бердюгина, berolga73@rambler.ru**Аннотация**

Введение. Посттравматический гемартроз отождествляется в настоящее время с внутрисуставным кровоизлиянием, однако стоит обратить внимание на то, что сопровождается он всеми пятью классическими признаками воспаления: наличием гиперемии, гипертермии, отека, боли, изменением функции сустава. **Цель.** На основании анализа мировой научной литературы последних лет установить, стоит ли недооценивать воспаление при посттравматическом гемартрозе. **Материалы и методы.** Произведен анализ научной информации из статей поисковой интернет платформы Web of Science (Clarivate Analytics, USA): базы данных Web of Science Core Collection (доступ по подписке), Publons (открытый доступ), Medline (открытый доступ). Изучены материалы научных работ базы данных Scopus (Elsevier, Netherlands). Глубина поиска составила 15 лет. Темы, не получившие освещения в литературе данного периода, изучались, в ряде случаев, до 1960-х годов. По теме исследования обнаружено свыше 200 источников. Анализ подвергалась литература, опубликованная в текущем году, – 15,0 % материалов, в последние 5 лет, включая текущий год, – 56,3 %, в последние 10 лет, включая текущий год, – 73,8 %, в последние 15 лет, включая текущий год, – 81,3 %. **Результаты и обсуждение.** Степень повреждения и сопутствующие факторы воспаления определяют быстрое разрешение или более тяжёлый вариант течения посттравматического гемартроза в процессе лечения. Сопряжение нескольких вариантов воспаления приводит к развитию осложнений, в частности, остеоартрит может развиваться в тех случаях, когда на момент травмы уже реализуются механизмы хронического системного воспаления низкой интенсивности, анкилоз сустава может быть следствием хронического системного воспаления низкой интенсивности с вовлечением процессов дегенерации. Синозит, как осложнение посттравматического гемартроза, с позиции теории воспаления должен дифференцироваться на наличие признаков низкосортного воспаления, хронического течения классического воспаления и предсистемного воспаления (гнойный артрит). **Заключение.** Анализ современной литературы показал сложность и многогранность аспектов воспаления при посттравматическом гемартрозе. Отсутствие акцентуации на оценке воспалительной реакции при реабилитации пациентов с посттравматическим гемартрозом может приводить к возникновению осложнений лечения, в частности, формировать предпосылки к развитию остеоартрита, анкилоза, синовиита.

Ключевые слова: посттравматический гемартроз, воспаление, синовиальная мембрана, иммунология, хрящ, остеоартрит, синозит, анкилоз**Для цитирования:** Бердюгина О.В., Черешнев В.А., Бердюгин К.А. Посттравматический гемартроз с точки зрения теории воспаления. *Гений ортопедии.* 2023;29(2):211-224. doi: 10.18019/1028-4427-2023-29-2-211-224. EDN: QUMARZ.

Review article

Posttraumatic hemarthrosis in view of the inflammation theory**Olga V. Berdiugina¹✉, Valery A. Chereshev¹, Kirill A. Berdiugin²**¹ Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russian Federation² Ural Institute of Traumatology and Orthopaedics named after V.D. Chaklin, Ekaterinburg, Russian Federation**Corresponding author:** Olga V. Berdiugina, berolga73@rambler.ru**Abstract**

Introduction Post-traumatic hemarthrosis is identified as intra-articular hemorrhage accompanied by five classic signs of inflammation: hyperemia, hyperthermia, edema, pain and changes in the joint function. **The objective of the study** was to establish whether inflammation should be underestimated in post-traumatic hemarthrosis based on the analysis of the world scientific literature of recent years. **Material and methods** Internet search platform Web of Science (Clarivate Analytics, USA): databases Web of Science Core Collection (subscription access), Publons (open access), Medline (open access) were used to review scientific articles. Papers from the Scopus Elsevier database (Netherlands) were explored. The search depth was 15 years. Topics that did not receive coverage in the literature of this period were studied until the 1960s in some cases. More than 200 sources were identified on the subject. The literature published in the current year was analyzed covering 15.0 % of the materials, brought out in the last 5 years including the current year covering 56.3 %, in the last 10 years including the current year covering 73.8 %, in the last 15 years including the current year covering 81.3 %. **Results and discussion** The severity of injury and the accompanying inflammatory factors would characterize a rapid resolution or a more severe course of post-traumatic hemarthrosis during treatment. The combination of several variants of inflammation can lead to the development of complications including osteoarthritis in cases that show mechanisms of chronic systemic inflammation of low intensity being manifested at the time of injury; ankylosis of the joint resulting from chronic systemic inflammation of low intensity involving degenerative processes. Synovitis, as a complication of post-traumatic hemarthrosis, should be differentiated with signs of low-grade inflammation, chronic course of classical inflammation and presystemic inflammation (purulent arthritis) in view of the inflammation theory. **Conclusion** The analysis of modern literature has shown the complexity and versatility of aspects of inflammation in posttraumatic hemarthrosis. The lack of emphasis on the assessment of the inflammatory response in rehabilitation of patients with post-traumatic hemarthrosis can result in complications causing preconditions for the development of osteoarthritis, ankylosis, synovitis.

Keywords: posttraumatic hemarthrosis, inflammation, synovial membrane, immunology, cartilage, osteoarthritis, synovitis, ankylosis**For citation:** Berdiugina O.V., Chereshev V.A., Berdiugin K.A. Posttraumatic hemarthrosis in view of the inflammation theory. *Genij Ortopedii.* 2023;29(2):211-224. doi: 10.18019/1028-4427-2023-29-2-211-224

ВВЕДЕНИЕ

Внедрение различными возрастными группами населения мобильных средств передвижения в повседневную практику перемещения среди городской уличной среды привело к значительному росту числа травм крупных

суставов. В настоящее время с повреждениями, вызванными использованием гироскутеров, электросамокатов, роликовых устройств и другого оборудования, связывают до 22 % случаев острых травм крупных суставов [1]. Вме-

сте с тем, ведущим фактором повреждения, составляя до 72 % от общего числа наблюдаемых случаев, остается спорт с высокоамплитудными движениями, в частности, футбол, волейбол, горные лыжи и другое [2].

Особую когорту обращающихся за медицинской помощью составляют те пациенты, у кого вследствие травмы развился гемартроз, среди больных с повреждениями коленного сочленения таких около 36 % [3, 4].

В настоящее время выделяют несколько основных причин, определяющих высокий риск кровоизлияния в полость сустава. Чаще всего патологический процесс связывают с разрушением костно-суставных структур: повреждением сосудов капсулы сустава или кровотечением из губчатой костной ткани при переломе эпифиза [5, 6]. Также, следует обратить внимание на такую очевидную причину возможного гемартроза как нарушение свертывающей способности крови, вызванной синтезом аутоантител к фактору VIII [7], врожденным дефицитом фактора XI [8] и другими наследственными и приобретенными изменениями реологических свойств крови, риск которых может быть сокращен путем искусственного введения отсутствующих гемокомпонентов, а также селективным применением ингибиторов факторов свертывания [9, 10]. К редким причинам, формирующим предпосылки для возникновения гемартроза, могут быть отнесены коллагеновые сосудистые заболевания, артриты, гемохроматоз, миелопролиферативные заболевания [11, 12]. Экзквизитными причинами внутрисуставного кровоизлияния являются пигментный виллонодулярный синовит, аtriовентрикулярные свищи, травматическая псевдоаневризма [13, 14].

Очевидно, что исходы лечения гемартроза находятся в прямой зависимости от используемых методов, а также коррелируют с причинами, вызвавшими патологическое состояние [15]. В частности, известно, что характер принимаемых лечебных манипуляций может определять риск формирования осложнений раннего и отдаленного периодов наблюдения. Например, в исходе посттравматического гемартроза достаточно часто создаются предпосылки для последующего развития раннего остеоартрита [16], составляя пятикратный риск в сравнении с неповрежденным суставом [17]. В некоторых суставах может развиваться фиброз, трансформирующий в анкилоз [18, 19]. Причины этих явлений на сегодняшний день остаются не до конца выясненными, возможно, что стимулом может являться организация и склерозирование внутрисуставного тромба [20]. Вместе с тем, экспериментально установлено, что 48-часовой задержки аспирации крови из поврежденного сустава становится достаточно

для того, чтобы вызвать долгосрочные побочные эффекты присутствия геможидкости в суставе [21]. Помимо этого, оказалось, что активная или пассивная (обусловленная наличием болевого синдрома) иммобилизация сустава, применяемая в первое время после кровоизлияния, может усилить вредное воздействие крови на суставной хрящ [22]. Также установлено, что нерегулируемые воспалительные реакции после травмы сустава встречаются в 27-38 % случаев. У 50 % пациентов в течение 15 лет после травмы развивается остеоартроз. Очевидно, что причиной осложнения является не только присутствие крови в суставе, скорее, развитие некоторых процессов, являющихся триггером отдаленных результатов кровоизлияния в суставную полость с проявлениями первичной и вторичной альтерации, вызывающих местные и системные изменения [23].

Резюмируя, можно полагать, что во всех случаях появления крови в суставе, какой бы причиной это не было вызвано, можно ожидать некоторых общих вариантов реагирования организма на ее присутствие, которые могут быть реализованы и завершены в течение непродолжительного времени без значимых последствий для здоровья индивидуума, в иных случаях – могут становиться причиной осложнений раннего или отдаленного периодов наблюдения. Если акцентировать внимание на том, что сопряженное с травмой механическое воздействие высокой силы создает условия для активации каскада местных метаболических реакций [24], можно полагать, что наблюдаемое явление является ничем иным, как воспалением, развивающимся в ответ на механическое повреждение тканей сустава, включая разрыв стенки периферических сосудов.

Таким образом, изучение реакции организма на внутрисуставное кровоизлияние с точки зрения теории воспаления становится важной задачей для понимания исходов лечения и возникновения осложнений как раннего, так и отдаленного периодов наблюдения. Оптимальной клинической моделью исследования, в данном случае, может являться посттравматический гемартроз, наблюдающийся у молодых пациентов без сопутствующей патологии, поскольку из всех возможных вариантов гемартрозов только он возникает под воздействием внешних причин непреодолимой силы, без влияния различных внутренних факторов, таких как, например, гемофилия различного генеза, хроническое воспаление внутренних органов, активированные программы старения и другое.

Цель – на основании анализа мировой научной литературы последних лет установить, стоит ли недооценивать воспаление при посттравматическом гемартрозе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования. Произведен анализ научной информации из статей поисковой интернет-платформы Web of Science (Clarivate Analytics, USA): базы данных Web of Science Core Collection (доступ по подписке), Publons (открытый доступ), Medline (открытый доступ). Изучены материалы научных работ базы данных Scopus (Elsevier, Netherlands).

Отбор статей производился на основании упоминания в тексте публикаций слов «hemarthrosis», «inflammation», «posttraumatic», «synovial membrane», «immunology», «cartilage», «osteoarthritis», «synovitis», «ankylosis», «injuries», «knee trauma», «biomarker», «matrix

metalloproteinase», «repair», «arthrocentesis», «synovium», «interleukin», «non-haemophilic», «acute phase», «synovial fluid», «ADAMTS», «blood-induced», «immune cell», «intra-articular», «joint aspiration».

Глубина поиска составила 15 лет. Темы, не получившие освещения в литературе данного периода, изучались, в ряде случаев, до 1960-х годов. По теме исследования обнаружено свыше 200 источников. Анализу подвергалась литература, опубликованная в текущем году, – 15,0 % материалов, в последние 5 лет, включая текущий год, – 56,3 %, в последние 10 лет, включая текущий год, – 73,8 %, в последние 15 лет, включая текущий год, – 81,3 %.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В настоящее время медицинским сообществом посттравматический гемартроз рассматривается как внутри-суставное кровоизлияние. С этой точки зрения, данный патологический процесс воспалительным не считается. Это происходит скорее потому, что не всегда удаётся выявить характерные признаки воспаления во всех компартаментах сустава. Между тем, стоит обратить внимание на тот факт, что посттравматический гемартроз обладает всеми пятью классическими признаками воспаления, в частности, наличием гиперемии, гипертермии, отека, боли, а также изменением функции сустава [25]. Помимо этого имеется однозначное атрибутивное свидетельство, того, что рассматриваемый процесс является воспалением – причиной патологического процесса становится выраженная механическая травма [26].

Внимательное изучение обстоятельств возникновения гемартроза дает возможность установить, что посттравматический гемартроз развивается при воздействии не одного, а двух последовательно воздействующих повреждающих факторов, вызывающих ответную реакцию организма: первого (экзогенного), представляющего собой механический импульс высокой интенсивности, и второго, дополнительного (эндогенного) – кровоизлияния в полость сустава – результата повреждения сосудов синовиального слоя, преимущественно капилляров [27].

Выраженное локальное повреждение, определяющее развитие посттравматического гемартроза, является точкой отсчета для развития классического (канонического) воспаления, особенностями которого являются необходимость остановки действия повреждающего фактора, локализация очага процесса и восстановление разрушенных тканей [28]. Важным аспектом становится определение границ очага воспаления – внутри синовиального слоя или с переходом в полость сустава и воздействием на хрящ и далее на кость. Известно, что при классическом (каноническом) воспалении важная роль в процессе отводится участию сосудистого русла, который должен обеспечить быстрый приток клеток и гуморальных факторов к месту повреждения, активирование, прогресс и ликвидацию очага разрушения [29]. В случае фиксированного временного промежутка наблюдаемых изменений, а также небольшой амплитуды тканевых реакций, функциональное состояние организма может быть возвращено к норме в короткие сроки. В таком случае, можно полагать, что воспаление – процесс, направленный на сохранение метаболической целостности тканей и органов. Очевидно также и то, что должен существовать такой временной момент, а также вид и объем стороннего вмешательства, которые могут создать предпосылки для возврата воспаления к физиологической норме во избежание формирования осложнений в раннем и отдаленном периодах наблюдения. Данное утверждение может быть подтверждено фактами наблюдения быстрой стабилизации состояния пациентов, а также отсутствием отдаленных последствий повреждающего воздействия при быстрой эвакуации крови из полости сустава. [30]. В целом, можно говорить о возможной

обратимости острого воспаления путем блокирования осложнений, включая хронизацию процесса.

В связи с тем, что воспалительная реакция при гемартрозе у пациентов молодого возраста без сопутствующей патологии имеет черты классического (канонического) воспаления наряду с пограничным состоянием экстремальной нормальной физиологии, этим объясняется факт того, что в большей части наблюдаемых клинических случаев быстрое устранение последствий гемартроза приводит к выраженной нормализации функции сустава. Вместе с тем, нередки случаи, когда посттравматический гемартроз встречается у больных, уже имеющих другие типы воспаления, в этой ситуации исход может зависеть от вида имеющейся воспалительной реакции.

Развитие теории воспаления

С момента первого постулирования основных признаков воспаления – реакции тканей организма на флогогены различного происхождения – прошло более 2-х тысяч лет, однако до сих пор не все наблюдаемые процессы могут быть объяснены. Это связано с большим разнообразием клинических проявлений процесса, которые могут зависеть от объема повреждения, длительности течения, вовлеченности органов или систем органов, а также ряда других факторов.

Развивающаяся в настоящее время концепция воспаления как типового патологического процесса фокусируется на изучении особенностей провоспалительных стрессорных реакций отдельных клеток, органов и тканей, а также организма в целом [31] с выделением нескольких общепатологических процессов, связанных с тканевым стрессом, включая классическое воспаление, системное высокоинтенсивное воспаление, хроническое локальное и системное воспаление низкой интенсивности [29, 32], низкосортное воспаление [33], исследование местных и системных проявлений классического (канонического) воспаления [34], а также других дивергенций (табл. 1). Отличительные особенности разных типов воспалительных реакций связываются с распространенностью клеточного и тканевого стресса, а также с функциональной трансформацией микроциркуляторного русла [35, 36].

Очевидно, что с расширением представлений о воспалении, как общепатологическом процессе, появляется много новых фактов о вовлечении в реакцию эндокринной, нервной, кровеносной и иммунной систем. Репертуар клеток, их рецепторный аппарат, а также синтезируемые цитокины оказываются специфичными для разных локализаций и видов процесса. Есть предположение о том, что процесс регулируется таким образом, чтобы обеспечить рекрутирование как в очаге, так и за его пределами определенных типов клеток. Для этого используются внеклеточные медиаторы и регуляторы, включая везикулы, эйкозаноиды (простагландины, лейкотрины и другое), факторы роста, цитокины, комплемент. Широкий круг факторов определяет то, какие клетки и медиаторы примут участие в процессе. По-видимому, этим и может объясняться разнообразие встречающихся вариантов воспаления.

Таблица 1

Виды воспалительных реакций с точки зрения теории воспаления согласно литературным данным [29, 31, 32]

Виды стресса и проявления стрессорных реакций		Соотношение между повреждением и ответом организма	Вариант нарушения функционирования	Внешние признаки (на уровне целостного организма)	Внутренние признаки: в очаге процесса (локальные проявления)	Внутренние признаки: вне очага процесса (системные проявления)
Клеточный стресс	Повседневная жизнедеятельность	Воздействие силы (один мощный индуктор или комбинация слабых) соответствует потенциальному ответу организма	Мягкое нарушение (физиологическое)	Нивелируются	• Ответ на повреждение ДНК • Появление стрессорных миниРНК • Стресс эндоплазматического ретикулума • Митохондриальный стресс • Лизосомальный стресс (аутофагия) • Оксидантный стресс • Формирование внутриклеточной сети сигнальных путей • Появление рецепторов стресса • Синтез белков теплового шока • Синтез АТФ • Образование инфламмосом	Ограничены порогом нормальных значений
		Воздействие силы низкой интенсивности соответствует адекватному ответу организма	Кратковременный адаптивный стресс тканей (процесс низкой интенсивности)	Боль	• Локальные проявления связаны со скоплением фагоцитов • Широкое вовлечение рецепторов-мусорщиков • Распознавание относительно низких концентраций PAMP и DAMP, абберантных метаболитов • Аллостаз • Отсутствие экссудативно-сосудистых реакций • Не приводит к возникновению очага воспаления	Могут возникать при прогрессировании
		Каноническое (классическое) воспаление	Воздействие локальной силы высокой интенсивности больше возможного ответа организма (защитная реакция с возможностью остановить процесс разрушения)	Грубое нарушение (изменение функции)	• Боль • Гиперемия • Отек • Гипертермия • Мышечный спазм • Изменение функции	• Ограниченный очаг основного процесса • Миграция фагоцитов, которые инфильтрируют ткани • Участие микрососудистого русла, отек тканей, экссудативная реакция • Участие лимфоидной ткани (хемокины, поляризация лимфоцитов, иммунные комплексы)
Тканевый стресс	Предсистемное воспаление	Непродолжительный баланс между разрушающим фактором и ответом организма; существенное влияние не самого повреждающего фактора, а наличия факта предшествующего воспаления	Нарушения в течение непродолжительного времени (от нескольких часов до нескольких дней), переход на другой качественный уровень	• Боль • Гиперемия • Отек • Гипертермия • Мышечный спазм • Изменение функции	• Генерализованная индуцибельная продукция цитокинов и других регуляторных стресс-молекул • Внутрисосудистая активация комплемента и различных типов лейкоцитов • Системная дегрануляция тучных клеток • Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови	• Системные микроциркуляторные расстройства • Повреждение значительных участков тканей, • Недостаток перфузии, • Наличие инфекционного агента
	Хроническое системное воспаление низкой интенсивности	Воздействие внешней силы сопоставимое с ответом организма; развивается отсроченный ответ, которого недостаточно для развития классического или системного воспаления	Пролонгированное во времени воздействие одного или нескольких факторов невысокой интенсивности сверх физиологического порога	• Нет гиперемии • Нет отека • Нет выраженной лейкоцитарной инфильтрации • Ситуативная оценка	• Постепенное накопление повреждений генома, изменение протеомики и метаболомики • Вовлечение в процесс клеток паренхимы и стромы • Снижение участия профессиональных клеток воспаления • Появление специфических индукторов воспаления	• Делокализация процесса • Невысокая активность процесса (пограничные значения нормы и патологии): • в печени (синтез БОФ) • медиаторных реакций (цитокины) • признаки дисфункции органа развиваются медленно • ускоряются процессы старения • нет связи с выраженными проявлениями хронического классического воспаления • могут проявляться метаболическим синдромом, чаще с сахарным диабетом 2 типа, нейродегенерацией и хронической сердечной недостаточностью
	Острое системное воспаление	Системное повреждение сопоставимое с локальным повреждением. Сила повреждающего фактора преодолевает буферные барьеры, препятствующие системной активации провоспалительных механизмов	Системные нарушения метаболизма, перевод программных механизмов из очага воспаления на системный уровень	• Септический шок • Острый респираторный дистресс-синдром, • ДВС-синдром	• Выход в кровоток PAMP и DAMP • Внутрисосудистый гемолиз • Реакция тучных клеток • Синтез цитокинов • Патологическая активация внутрисосудистых лейкоцитов, моноцитов/макрофагов • Накопление токсинов • Увеличение в крови тромбина, анафилоксинов комплемента • Внутрисосудистый NETоз • Критические изменения гомеостаза, связанные с гипертермией, гипоксией, осмотической резистентностью, соотношением молекул энергетического баланса (АМФ/АДФ/АТФ)	• Органные дисфункции • Деструкция тканей • Критические микро- и макрогематические нарушения • Системная активация эндотелиоцитов • Микротромбоз посткапиллярных венул • Внутрисосудистая активация комплемента и гемостаза • Дисфункция иммунной системы • Токсическое накопление медиаторов воспаления в крови • Системная дегрануляция мастоцитов

Примечание: АМФ/АДФ/АТФ – аденозинмонофосфат/аденозиндифосфат/аденозинтрифосфат; АТФ – аденозинтрифосфат; БОФ – белки острой фазы; ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание; ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота; РНК – рибонуклеиновая кислота; DAMP – danger-associated molecular patterns, дистресс-ассоциированные молекулярные паттерны; NET – neutrophil extracellular traps – внеклеточные ловушки нейтрофилов; PAMP – pathogen-associated molecular patterns, патоген-ассоциированные молекулярные паттерны

В клинической практике дифференциация наблюдаемых типов воспаления является одним из ключевых моментов, позволяющих оценить не только состояние пациента в процессе лечения, но прогнозировать вид и возможные сроки появления осложнения.

Несомненно важным становится детальное рассмотрение различных аспектов повреждения клеток и тканей сустава при посттравматическом гемартрозе с целью их комплексной оценки и определения типа воспалительной реакции.

Повреждения, вызываемые эритроцитами и их компонентами

Наиболее массивный удар по физиологическим реакциям тканей нормального сустава наносят многочисленные кровяные тельца, появляющиеся в результате травмы. Эритроциты, попадающие в полость при кровоизлиянии, подвергаются гемолизу с высвобождением гемоглобина, гемина, железа.

Токсические реакции гемоглобина реализуются через прооксидантные и провоспалительные механизмы, приводящие к потреблению эндотелиальными клетками оксида азота (NO) с развитием эндотелиальной дисфункции. Продукты разрушения гемоглобина уменьшают и истощают резерв NO, изменяя вазодилатацию [37].

Одним из механизмов снижения токсичности гемоглобина является его связывание с гаптоглобином, синтезируемым клетками печени, что является проявлением системных реакций при классическом (каноническом) воспалении. Избыток гемоглобина, неспособность связаться в комплексы с гаптоглобином может приводить к образованию metHb (метгемоглобина), содержащего Hb-Fe³⁺ (гемоглобин-железо), с высвобождением гемина – основного продукта окислительных реакций. Этот процесс сопровождается переносом реактивного порфирина на клеточные мембраны или растворимые белки плазмы. Освободившийся гемин выступает в качестве лиганда молекулярных сигнальных взаимодействий, развивая цитотоксическую и воспалительную активность, повреждая сосуды [37]. Свободный гемин может избирательно связываться с клеточными рецепторами, ДНК(дезоксирибонуклеиновая кислота)-связывающими факторами и ферментами. Значение этого потенциала связывания заключается в изменении клеточного метаболизма и транскрипции генов. При интеграции гемина внутрь клетки, это соединение нейтрализуется гем-оксигеназами 1 и 2 с выделением железа и монооксида углерода (CO), оказывая противовоспалительное, антиоксидантное и антиапоптотическое действие [37]. Установлено влияние гемоглобина на способность синовиальных тканей продуцировать активаторы плазминогена и матриксные металлопротеиназы, играющие важную роль в дегенерации суставного хряща. В частности, добавление гемоглобина в культуру синовиальных клеток сустава человека, приводит к заметному повышению фибринолитической и желатинолитической активности. При этом, фибринолитическая активность обуславливается увеличением активности uPA (urokinase-type plasminogen activator, активатор плазминогена урокиназного типа), а желатинолитическая – повышенным содержанием MMP-2 (матриксная металлопротеиназа, matrix metalloproteinase) и MMP-9 [38]. Участие рецепторов-мусорщиков не позволяет должным образом инактивировать чрезмерное количество появляющегося

свободного гемоглобина, железа, гемина. Это вызывает развитие окислительного стресса, повреждение эндотелия сосудов, нарушение микроциркуляции, микротромбообразование, образование активных форм кислорода, провоспалительные процессы [37]. Длительное нахождение эритроцитов в полости сустава при отсутствии их поглощения макрофагами приводит к накоплению железа в виде отложений синовиального гемосидерина с активацией воспаления, пролиферации, ангиогенеза [39]. В эксперименте установлено, что отложение железа в синовиальной оболочке с последующим развитием воспалительной реакции сохраняется до 8 недель. Иммобилизация может препятствовать удалению гемосидерина, продлевая сроки «гемосидеринового» воспаления. Воспаление в этих случаях подтверждается присутствием CD68+ (кластер дифференцировки, cluster of differentiation)-клеток в синовиальной оболочке с увеличением популяции этих клеток через 1 месяц и возвращением к норме через 2 месяца наблюдения. Влияние кровоизлияния в сустав на воспаление уменьшается через 4 недели, после чего основной причиной воспаления может стать иммобилизация [22, 37].

В результате ранее проведенных исследований получены данные о том, что железо участвует в нескольких механизмах, приводящих к синовиальному воспалению [40]. Считается, что отложение железа (гемосидероз) может быть необратимым и служить постоянным триггером воспалительной активности в синовиальной среде макрофагов в дальнейшем [21]. Другим механизмом повреждения, связанным с воздействием компонентов эритроцитов, может быть активация окислительного стресса железом, приводя, как было указано ранее, к разрушению хряща [41]. Активные формы кислорода, в частности перекись водорода (H₂O₂) начинают синтезироваться активированными мононуклеарами и хондроцитами. В присутствии поступающего железа наличие H₂O₂ приводит к образованию высокотоксичных гидроксильных радикалов, стимулируя апоптоз хондроцитов с последующим необратимым изменением хрящевой ткани. Среди других особенностей стоит отметить, что отложение железа приводит к увеличению экспрессии генов, связывающих белок p53 (protein) [39], инициируя изменение регуляции клеточного цикла.

Гем, продукт распада эритроцитов, также может активировать провоспалительные медиаторы, оказывая патологическое воздействие на хрящ и синовиальную оболочку [16]. Гем способствует выработке активных форм кислорода, нарушая баланс эндотелиальных вазодилататоров и вазоконстрикторов. Данный процесс является фактором формирования коагулопатии [37]. Гемопексин – гем-связывающий гликопротеин плазмы, белок второй линии защиты (помимо гаптоглобина), вовлекая в воспалительный ответ клетки печени, ингибирует последствия гемолитического повреждающего действия токсичных компонентов крови, особенно предотвращая попадание гема в эндотелиальные клетки [37].

В настоящее время изучаются сведения, подтверждающие, что циркулирующие эритроциты являются основным источником IL-33, члена суперсемейства цитокинов IL-1, который высвобождается при гемолизе, вызывая каскад активации различных цитокинов, способствуя, таким образом, патогенезу воспа-

ления [42]. Есть данные, что из эритроцитов может высвободиться фактор активации тромбоцитов, экспонируя фосфатидилсерин на клеточную поверхность, нарушая, таким образом, взаимодействие эритроцитов с эндотелием [37]. Еще одним важным следствием разрушения эритроцитов является высвобождение MIF (фактора ингибирования миграции макрофагов, macrophage migration inhibitory factor). В последние годы стало очевидным, что эритроциты являются основным резервуаром этого фактора – ферментативно и хемотаксически активного цитокина, одного из очень мощных воспалительных медиаторов иммунной системы [37, 43].

В целом, к установленным к настоящему моменту потенциальным последствиям присутствия свободного гемоглобина в суставной полости можно отнести радикальные кислородные реакции, окислительный стресс, локальную вазоконстрикцию, провоспалительные нарушения клеточного метаболизма, повреждение тканей, воспалительные инфильтраты, высвобождение церамидов, дисфункцию эндотелиальных клеток, повреждение сосудов, эритроцитоз, дисфункцию мезенхимальных стволовых клеток, боль [37].

Также стоит отметить, что имеются экспериментальные данные, показывающие, что эритроциты могут исчезать из полости сустава самостоятельно в течение 48 часов, не вызывая рекрутирования макрофагов [21]. При этом отмечается, что полученные сведения могут не отражать существующих значительных расхождений между степенью воздействия крови на хрящ *in vivo* и *in vitro*.

Биохимические изменения

Внутрисуставное кровоизлияние является причиной значительного повышения уровня протеогликанов в суставном хряще, при котором поверхность сустава становится более фибриллизованной со снижением числа хондроцитов в поверхностных участках хрящевой ткани [44].

Несущие свойства суставного хряща обеспечиваются большими и сильно заряженными боковыми цепями гликозаминогликанов. Развивающееся воспаление приводит к снижению устойчивости хряща: большие агрегаты агрекана расщепляются агреканазами. Последние являются членами семейства цинкзависимых ферментов ADAMTS (disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs, дезинтегрин и металлопротеиназа с тромбоспондиновыми мотивами) в составе металлопротеиназ. Основными агреканазами, ответственными за деградацию агрекана, являются ADAMTS-4 и ADAMTS-5. Установлено, что после травмы коленного сустава в синовиальной жидкости увеличиваются фрагменты агрекана, образующиеся в результате расщепления домена CS-2 (chondroitin sulfate, хондроитинсульфат). Расщепление в IGD (aggrecan interglobular domain, межглобулярный домен агрекана) происходит после расщепления домена CS-2. Таким образом, из поврежденного хряща посредством ADAMTS-9 появляются фрагменты, содержащие G3 (globular domain, глобулярный домен). Этот домен G3 участвует в связывании C1q и C3 факторов комплемента, активируя классический и альтернативный пути воспаления. Таким образом, ADAMTS-9 играет важную роль в регуляции комплемента при воспалении в суставах [45].

Также при посттравматическом гемартрозе было показано изменение концентрации сульфатированных гликозаминогликанов (sGAG), располагающихся как на поверхности клеток, так и во внеклеточном матриксе при исследовании жидкости, аспирированной из коленного сустава. А, как известно, между изменением синтеза коллагеновых белков и воспалением существует тесная взаимосвязь, в частности экссудация. Уровень sGAG к 1-ым суткам после травмы, согласно этим данным, возростал до верхней границы нормы, а на 2-23 сутки концентрация превосходила уровень, наблюдаемый у здоровых индивидуумов, в 5 раз [46]. Уровень ARGS-фрагмента агрекана (ARGS-neoepitope aggrecan), хрящевого специфичного протеогликанового ядерного белка, увеличивался в аспирате коленного сустава в течение нескольких часов после травмы, достигая верхней границы нормы. На следующий день после травмы концентрация возростала в 1,5 раза, с 2 по 23 день – удерживалась на стабильно высоком уровне, превышая значения интактных суставов в 23 раза [46].

Экспериментально доказано, что 4-дневное воздействие на хрящевую ткань значительным объемом крови (в соотношении 1:1) приводило к длительному ингибированию синтеза протеогликана хрящевого матрикса, а также к длительному снижению содержания протеогликана в самой ткани, приводя в долгосрочной перспективе к дегенеративным изменениям хряща [47]. Ингибирование синтеза протеогликана, вызванное воздействием крови, сгустков крови и комплексом сопутствующих факторов кровотока в суставной щели на хрящевую ткань, оказывалось обратимым в зависимости от продолжительности воздействия. Установлено, что после однодневного контакта хряща с кровью наблюдалась почти полная обратимость ингибирующих эффектов, после двухдневного воздействия – 65 % ингибирование синтеза протеогликана; 3-4-х дневное воздействие крови не показало значительного восстановления синтеза в отсутствие крови [47]. При 12-дневном воздействии крови отмечено полное подавление синтеза протеогликана в эксперименте [47]. Также выяснено, что комбинация из эритроцитов и моноклеаров среди всех компонентов цельной крови наибольшим образом приводила к дозозависимому необратимому ингибированию синтеза протеогликанов хрящом [48].

Некоторыми авторами показано, что комбинация системы пламиноген-пламин, MMP и ферментов семейства ADAMTS может значительно разрушать внеклеточный матрикс. В роли индуктора экспрессии uPA, MMP-2 и MMP-9 фибробластами выступает гемоглобин. Повышенные уровни агреканаз, желатиналитических и фибринолитических ферментов после стимуляции гемоглобином могут, по крайней мере частично, способствовать деградации внеклеточного матрикса суставного хряща [49], а MMP активируются кровью в прямой зависимости от времени воздействия. Удаление крови в последующем не останавливает этот процесс. Также установлено, что активность MMP удваивается в течение 12 дней после аспирации крови в случаях, когда отмечалось однодневное воздействие [47].

Несмотря на рассматриваемые повреждения хрящевой, а не костной ткани, в синовиальной жидкости иногда фиксируются изменения концентрации SPARC (secreted protein acidic and rich in cysteine, секретируемого белка кислого и богатого цистеином) – маркера

синтеза и сборки костного коллагена I типа, а также OPN (osteopontin, остеопонтин), регулятора минерализации костного матрикса, что связывают с активацией эндотелиальных клеток и макрофагов в ответ на повреждение ткани, а также с увеличением деградации костного матрикса со временем после травмы [46].

Невозможно напрямую оценить, как ведет себя кровь в суставе в первые сутки при гемартрозе, подвергается ли она свертыванию или нет. Если коагуляция есть, то в какой степени и как быстро происходит свертывание? Чтобы оценить возможное влияние, эффекты свертывающейся крови сравнивали с эффектами несвертывающейся крови. Получены сведения, что вне зависимости от коагуляции / некоагуляции биожидкости различий во влиянии крови на хрящ выявлено не было [47].

В целом, изучение биохимических реакций с участием различных метаболитов при посттравматическом гемартрозе является важным ввиду того, что суставной хрящ в результате трансформации может подвергаться необратимому повреждению с дегенеративным изменением сустава [47, 50].

Интересно, что при индуцированном экспериментальном гемартрозе было выявлено повреждение контралатерального хряща, что наводит на мысль о том, что данный процесс вызывается системными модуляторами (признаки системного воспаления), которые активируются интрасуставным кровотечением. Более того, в качестве причины контралатерального повреждения предлагается нейрогенное воспаление [51]. Местные воспалительные процессы индуцируют локальную нейрогенную стимуляцию, которая может вызвать двусторонний ответ нервной системы, приводящий к двусторонней дегенерации хряща. Не исключается участие и аутоиммунных механизмов в связи с тем, что некоторые протеогликаны изолированы от иммунной системы, а при контакте с кровью вызывают аутоиммунный ответ [52].

Также полученные в ранее проведенных исследованиях данные позволяют предположить, что использование контралатерального колена в качестве контроля при проведении научных исследований ставится под сомнение ввиду того, что повреждения в противоположном хряще наблюдаются вплоть до 16-тых суток после индуцированного гемартроза [52].

Дополнительно необходимо отметить, что короткий контакт хряща с кровью – до двух суток – может наблюдаться без развития воспаления, если повреждение ткани не очень сильное.

Изменение клеточного состава синовиальной жидкости при гемартрозе

Экспериментальное изучение аспирата содержимого коленного сустава при посттравматическом гемартрозе показало, что в первые сутки после травмы в синовиальной жидкости увеличивается популяция M1 моноцитов, объем которой в 6 раз превосходит количество подобных клеток в норме. Вторые сутки после повреждения связывают с ростом M2 популяции моноцитов, которая к этому моменту в 2,5 раза превосходит число аналогичных клеток у здоровых индивидуумов [53]. Различные популяции макрофагов / моноцитов способны секретировать противовоспалительные факторы и хондрогенные цитокины, ингибирующие воспаление, способствуя восстановлению хряща. Между тем, они же могут инициировать фиброз тканей: стимулировать деградацию

хряща через матриксные металлопротеиназы, тем самым пролонгируя воспаление и останавливая хондрогенную дифференцировку стволовых клеток [24]. В частности, ранее продемонстрировано, что моноциты / макрофаги в популяции мононуклеарных клеток вместе с эритроцитами, присутствующими в гематоме, ответственны за необратимое ингибирование синтеза матрикса. Небольшие количества IL-1, который вырабатывается активированными моноцитами / макрофагами, увеличивают выработку перекиси водорода хондроцитами. При этом, перекись водорода вступает в реакцию с железом гемоглобина из поврежденных и фагоцитированных эритроцитов, что приводит к образованию гидроксильных радикалов вблизи хондроцитов, которые вызывают апоптоз хондроцитов и, как следствие, необратимое подавление синтеза хрящевого матрикса [47].

Реакция синовиоцитов

Установлено, что макрофаги синовиальной оболочки после кровотечения поглощают и удаляют из суставной жидкости компоненты крови, включая токсичное железо (Fe^{2+}) [54], таким образом, фагоцитируя кровь, клетки синовиальной ткани снижают негативное воздействие на ткани сустава [47]. Вместе с тем, есть данные, что синовиальная ткань может усиливать повреждение хряща, внося свой вклад в воспалительные реакции путем смены поляризации макрофагов. Даже низкие дозы гемоглобина индуцируют экспрессию ADAMTS-5 и ADAMTS-9 синовиальными клетками [45].

Ранее на экспериментальной модели гемартроза было показано, что начальный этап кровоизлияния в сустав сопряжен с гипертрофическими изменениями и пролиферацией синовиальной ткани, фиксируется неоваскуляризация, а также периваскулярная острая воспалительная реакция. В терминальной стадии гемартроза отмечается разрушение суставного хряща, появление суставного выпота, образование фиброзной ткани и вторичный остеоартроз [49].

Считается, что синовиоциты обоих подтипов (фибробласты и макрофагоподобные синовиоциты) могут экспрессировать высокие уровни инфламасомы NLRP3 (nucleotide-binding oligomerization domain, leucine rich repeat and pyrin domain containing, нуклеотид-связывающий домен олигомеризации, содержащий повторы, богатые лейцином, и пириновый домен) при повреждении, что является признаком наличия клеточного провоспалительного стресса [55].

Реакция хондроцитов

Установлено, что контакт хряща с кровью приводит к апоптозу хондроцитов [56], однако в связи с тем, что суставной хрящ не васкуляризован и не содержит фагоцитов, можно ожидать, что апоптотические тельца, образующиеся при разрушении хондроцитов суставной поверхности, поглощаются клетками синовиальной мембраны. Фагоцитарные реакции характерны для воспаления.

Вслед за травмой хондроциты начинают вырабатывать MMP и агреканызы – ферменты, разрушающие внеклеточный матрикс. Активация опосредуется различными путями: через NF- κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, ядерный фактор «каппа-би») и MAP киназы (mitogen-activated protein kinase, митоген-активируемая протеинкиназа), синтез активных форм кислорода, организуемый митохондриями. Деградирующие протеазы постепенно разрушают

коллагеновую сеть, способствуя потере протеогликанов и приводя к деструктивным изменениям в матрице, что, в свою очередь, влияет на функцию хондроцитов. Считается, что это переключение, при котором хондроциты снижают выработку необходимых белков внеклеточного матрикса (ВКМ) и увеличивают выработку неблагоприятных ферментов, связано с изменением функций митохондрий. Травма также приводит к увеличению перекрестных помех между хрящом и окружающими тканями сустава, такими как субхондральная кость и синовиальная оболочка. Последняя является центральным источником факторов острого воспаления, так как быстро инфильтрируется активированными иммунными клетками в ответ на повреждение сустава [55]. Установлено также, что клетки зоны пролиферации костной ткани и суставные хондроциты могут секретировать в гематому факторы роста и цитокины [18].

Неровная поверхность и неоднородность хряща внутри сустава вследствие повреждения компонентами крови делают распределение напряжения и давления жидкости в ткани неравномерным, при этом экспрессия генов может различаться в разных местах в зависимости от величины, частоты и времени нагрузки. Существует критический верхний и нижний порог нагрузки для запуска экспрессии определенных генов. Установлено, что хондроциты реагируют на изменяющуюся нагрузку, включая гидростатическое давление при движениях механическим и осмотическим стрессом, растяжением мембраны. Очевидно, что давление может изменяться и при движении сустава в норме, однако патологические изменения сопряжены с более выраженными нагрузками. Процессы опосредуются вовлечением мембранных ионных каналов переходного рецепторного потенциала TRPV1, TRPV4, TRPC3 и TRPC1 (TRP – transient receptor potential, V – vanilloid, ванилоидные, C – canonical, канонические), среди которых TRPV1 служит преобразователем гидростатического давления в хондроцитах. Однако ингибирование TRPV1 не полностью подавляет эффекты гидростатической нагрузки на продукцию S-GAG в хондроцитах [57]. Ряд ионных каналов опосредует воспалительные реакции.

Местная иммунная реакция

В суставной щели со стороны гемартроза при организации гематомы в течение первых 24-х часов формируются фибриновые сети и коллагеновый матрикс, которые служат лишь каркасом для инфильтрирующих клеток (лейкоцитов, фибробластов). Интактные суставные поверхности (в условиях небольшого кровоизлияния) препятствуют проникновению в гематому ключевых сигнальных факторов, регулирующих минерализацию коллагена и остеогенную дифференцировку мезенхимальных стволовых клеток (МСК). Большое количество макрофагов мигрирует к месту повреждения для немедленного удаления дебриса, некротических тканей в месте повреждения в течение ближайших 48-96 часов [18]. Очаг гемартроза в течение первых суток имбибируется значительным количеством нейтрофильных гранулоцитов. Наблюдается активный иммунный ответ, активированный через Т-клеточный рецептор, костимуляцию Т-лимфоцитов и хемотаксис. Отмечаются признаки выраженной воспалительной реакции [18]. На этом этапе несколько генов имеют более высокую экспрессию, например, CD86 – костимулирующий сигнал для активации Т-клеток,

MRC1 (mannose receptor C-type 1, рецептор маннозы С-типа 1), способствующий эндоцитозу гликозилированного белка и коллагена в макрофагах, и CD163 (участвующий в любых фагоцитарных реакциях, а также в фагоцитозе гемоглобин/гаптоглобинового комплекса, регулируя клиренс гемоглобина из кровотока) [58].

Изменение синтеза цитокинов

Активация синовиальной оболочки при посттравматическом гемартрозе влияет на хрящевую ткань путем продукции провоспалительных цитокинов и протеиназ, разрушающих матрикс хряща [59]. Синтезируемый хондроцитами и синовиоцитами IL-6 – медиатор острофазового ответа – обладает потенциалом инициировать не только повреждение сустава, а также сенситилизовать ноцицепторы [60].

Показано, что нагруженная железом синовиальная ткань синтезирует TNF- α (tumor necrosis factor, фактор некроза опухоли), INF- γ (interferon, интерферон), IL-1 и IL-6. Их индукция осуществляется рецепторным активатором RANKL. Этот механизм связан с усилением воспаления и увеличением экспрессии тус синовиальными фибробластами [39]. Кратковременное воздействие кровью, приводящее к дозозависимому ингибированию синтеза протеогликана, не зависит от продукции IL-1 и TNF- α [61]. Кровоизлияние в сустав увеличивает экспрессию нейтрофилами, хондроцитами, синовиальными фибробластами MMP-8 и MMP-13 – эндопептидаз коллагена II типа – основы суставного хряща. MMP-8 взаимодействует с цитокинами, поддерживающими воспалительный процесс, способствуя хронизации патологии. Установлено, в частности, что экспрессия MMP-13, возрастающая через 2 недели после травмы, остается высокой до 1 месяца наблюдения. Более того, повышенная экспрессия TNF- α через 14 дней после появления гемартроза, по-видимому, поддерживает высокую экспрессию матриксных металлопротеиназ, поддерживающих воспаление [22].

Показано, что воспалительные цитокины (TNF- α , IL-1 и IL-6), синтезируемые M1 макрофагами, разрушают хондроциты, ингибируют синтез коллагена II и гликозаминогликанов, стимулируя выработку MMP-1, MMP-3, MMP-13, MMP-9, ADAMTS и COX-2 (cyclooxygenase, циклооксигеназа), которые являются протеолитическими ферментами [62]. В аспирате коленного сустава при гемартрозе наблюдается изменение концентрации IL-1 β до 10,9 пг/мл (при установленной норме 0,1-4,4 пг/мл), IL-6 – до 3386,4 пг/мл (норма – 0,1-503,9 пг/мл), IL-8 – до 163,1 пг/мл (норма – 2,1-421,9 пг/мл), TNF- α – до 8,7 пг/мл (норма – 0,4-9,8 пг/мл) [46]. При этом анализ временной мобильности уровня цитокинов показывает, что наибольшая концентрация IL-1 β , IL-6, IL-8 и TNF- α может наблюдаться на 1-е сутки после повреждения. Содержание этих цитокинов превышает нормальные значения начиная с первого дня травмы и остается в разной степени повышенным до 23 дня наблюдения. По мнению авторов исследования, задержка максимума реакции цитокинов на 24 часа имеет клинически важное значение для рассмотрения вмешательства, направленного на подавление начального воспаления [46].

Молекулярные механизмы реакции

Обнаружено, что на первые сутки после кровоизлияния в сустав отмечается активизация POSTN (periostin or osteoblast-specific factor OSF-2, перио-

стин), гена специфически экспрессирующегося в тканях, богатых коллагеном, связанная с повышенным механическим напряжением [18]. POSTN действует как структурный компонент матрикса, регулирующий перекрестное связывание коллагена, играющий важную роль в реакциях тканей на нагрузку [63]. POSTN считается ключевым белком внеклеточного матрикса, необходимым для репаративных процессов. Его другая важная роль заключается в содействии формированию периостальной мозоли. Сигналинг в этом случае осуществляется из недифференцированных мезенхимальных клеток и незрелых преosteобластов периостальных тканей [64].

Реакция сосудов

Кровь и, в частности, тромбоциты оказывают прямое влияние на проницаемость синовиальных венул и капилляров, снижая барьерную функцию как минимум до 16 часов после кровоизлияния, что является важным фактором в развитии воспалительной реакции [39].

Гиперваскуляризация вследствие высоких концентраций железа при посттравматическом гемартрозе приводит к расширению синовиальной выстилки и подсиновиальной ткани мембраны, приводя к четырехкратному увеличению митотической активности синовиальных клеток и пиноцитоза эндотелиальными клетками. Следствием этого становится появление зрелого коллагена между эндотелиальными клетками, перицитами и слоями перицитов, а также железосодержащими мононуклеарными клетками через 8-24 часа [39]. Помимо этого, появление в очаге повреждения факторов ангиогенеза VEGF (vascular endothelial growth factor, фактора роста эндотелия сосудов), PDGFB (platelet derived growth factor subunit B, бета-фактора роста тромбоцитов), а также неоваскуляризация способствуют росту концентрации кислорода в хрящевой ткани, вызывая старт дегенеративных процессов. Ведь именно незапланированная оксигенация нарушает метаболизм хрящевой ткани [65].

Установлено также, что повышенное внутрикапсулярное давление, вызванное кровотечением в сустав, в конечном итоге превышает давление капиллярной перфузии, что приводит к повторным гипоксически-реперфузионным повреждениям, генерации ROI (reactive oxygen intermediates, промежуточные соединения реактивного кислорода) и супероксидных радикалов синовиоцитами [39].

Осложнения и их возможные причины с точки зрения теории воспаления

В настоящее время среди возможных осложнений посттравматического гемартроза выделяют несколько основных, среди которых чаще всего в клинической практике встречаются остеоартрит, синовит, анкилоз.

Остеоартрит как моноартикулярное заболевание развивается при перенесенном посттравматическом гемартрозе [66]. Известно, что не только непосредственно травма определяет риск развития остеоартрита. Митохондриальная дисфункция, молекулярные паттерны, связанные с повреждением, цитокины, метаболиты, биоактивные липиды, простагландины, промежуточные продукты цикла трикарбоновых кислот и кристаллы в синовиальной оболочке активируют синовиальные клетки и опосредуют синовиальное воспаление. Другим объективным фактором трансформации посттравматического гемартроза в остеоартрит явля-

ется наличие избыточной массы тела, сахарного диабета 2 типа, активация программы старения, играющих важную роль в патогенезе остеоартрита [67]. С развитием остеоартрита связывают реакцию молекулярных белков синовиальной жидкости на острую травму колена, наиболее выраженную для MCP-1 (monocyte chemoattractant protein, моноцитарный хемотоксический протеин) и IL-6, через 2 месяца после травмы. Одними из факторов развития остеоартрита также является изменение концентрации IL-6, IL-8, MMP-1, MMP-2 и MMP-3 в синовиальной жидкости [68]. Дополнительно установлено, что травма индуцирует формирование гетерогенной микросреды, богатой иммунными клетками, состоящими преимущественно из Т-лимфоцитов с множественными фенотипами Th (T-helper, Т-хелпер). Из всех подмножеств CD4 Th1, Th2 и Th17 становятся доминирующими популяциями, эти фенотипы сходны с Th-клетками, обнаруживаемыми у пациентов с прогрессирующим остеоартритом [69]. Рассматривая остеоартрит как осложнение посттравматического гемартроза можно полагать, что развивается этот процесс, по-видимому, в тех случаях, когда в организме на момент травмы уже реализуется механизм хронического системного воспаления низкой интенсивности: например, атеросклероза, сахарного диабета 2 типа, аутоиммунного заболевания, программы старения. В этом случае острое течение классического (канонического) воспаления трансформируется в хроническое системное воспаление, приводя к постепенному разрушению хрящевой ткани суставов.

Другим осложнением посттравматического гемартроза может быть синовит, который также нередко встречается [70]. При специфическом и неспецифическом артрите/синовите синовиальная жидкость бывает представлена преимущественно нейтрофильными гранулоцитами, редко лимфоцитами. При инфицировании содержимого суставной полости различными инфекционными агентами может возникать гнойный артрит [71]. При септическом артрите преобладание полиморфноядерных клеток в синовиальной жидкости сопровождается выраженным лейкоцитозом [72]. Объективную информацию об активности процесса, возможном инфекционном агенте, результатах подбора антибактериальной терапии, оценке необходимости хирургического вмешательства нередко получают, опираясь на данные лабораторного исследования синовиальной жидкости, полученной путем артроцентеза [73]. Рассматривая синовит в позиции теории воспаления необходимо дифференцировать признаки низкосортного воспаления, хронического течения классического воспаления и предсистемного воспаления (гнойный артрит). В таком случае становится возможным применения адекватной тактики лечения пациента в современных условиях.

Достаточно редким осложнением посттравматического гемартроза является анкилоз, при котором новообразование кости является не физиологическим, а патологическим, поскольку остеогенез замещает нормальную структуру сустава без процессов ремоделирования. Остеобласты, происходящие из мезенхимальных стволовых клеток, являются единственными костеобразующими клетками в очаге травмы. Для формирования анкилоза, также как и при физиологическом ремоделировании, используются те же сиг-

нальные молекулы и пути, например, BMP (bone morphogenic protein, костный морфогенетический белок) и Wnt (комбинация Wg+Int без расшифровки, устоявшееся выражение). Фиброзный анкилоз сопряжен с затяжной фазой гематомы и нарушением формирования хрящевой ткани. При фиброзном анкилозе наблюдаются значительно более низкие уровни экспрессии мРНК (матричной рибонуклеиновой кислоты), HIF-1 α (hypoxia-inducible factor, фактора, индуцируемого гипоксией), VEGF (vascular endothelial growth factor, фактора роста эндотелия сосудов), VEGFR-2 (receptor VEGF, рецептора фактора роста эндотелия сосудов), SDF-1 (stromal cell-derived factor, стромального клеточного фактора), Ang-1 (angiopoietin, ангиопоэтин), Tie-2 (tyrosine kinase, тирозинкиназа), vWF (von Willebrand factor, фактора Виллебранда), CYR-61 (cysteine-rich angiogenic inducer, обогащенного цистеином ангиогенного индуктора), FGF-2 (fibroblast growth factor, фактора роста фибробластов), TIMP-1 (tissue inhibitor of metalloproteinase, тканевого ингибитора металлопротеиназы), MMP-2 и MMP-9, чем при костном. Ангиогенез и остеогенез тесно интегрированы: VEGF, продуцируемый клетками-предшественниками остеобластов, стимулирует дифференцировку остеобластов посредством интракринального механизма. В связи с этим установлено, что ангиогенез определяет исход травмы: повышенная неоваскуляризация в суставной щели способствует остеогенезу, что в конечном итоге приводит к костному анкилозу [74]. Еще одной причиной формирования анкилоза является взаимодействие гемартроза с клетками пролиферативной зоны или хондроцитами. Клетки зоны пролиферации и суставные хондроциты могут секретировать в гематому цитокины и факторы роста. Или клетки-предшественники остеопороза под фиброзными слоями могут мигрировать в суставную щель через гематому. Эти факторы будут способствовать развитию анкилоза [18]. Таким образом, с позиции теории воспаления анкилоз сустава может быть следствием хронического системного воспаления низкой интенсивности с вовлечением процессов дегенерации.

Основные терапевтические подходы к лечению

Пероральное использование хелаторов железа после возникновения гемартроза не приносит значимых результатов в снижении патологических реакций [59], об оценке потенциала хелатора железа, вводимого внутривенно или местно, не сообщалось. Однако есть основания полагать, что ограничение роли железа, являющегося одним из триггеров воспаления, может предотвращать длительное повреждение сустава при контакте с кровью. В частности, исходя из данных о том, что альбумин, наиболее распространенный белок плазмы, является физиологическим хелатором железа, были проведены исследования с плазмой периферической крови для внутрисуставных инъекций. Реакции добавления феррицианида калия для окисления гемоглобина в метгемоглобин принесли желаемый результат [75]. Вместе с тем, возник вопрос, касающийся понимания того, почему альбумин собственной крови не связывает свободное железо при посттравматическом гемартрозе, а если связывание происходит, то с недостаточной скоростью?

Внутрисуставные инъекции плазмы также показали свою эффективность в профилактике осложнений гемартроза в связи с тем, что они приводили к сниже-

нию внеклеточной ДНК и ДНК-эластазы [76]. Частое использование компонентов крови, а в некоторых случаях и костного мозга, в терапии поврежденных суставов – важная причина для изучения влияния гемартроза на динамику метаболических изменений в крупных суставах [77].

Получены данные, касающиеся эффектов внутрисуставных инъекций витамина Е и кортикостероидов – ингибиторов воспаления, которые оказались полезными для предотвращения изменений суставного хряща, наблюдаемых при гемартрозе. В частности, в эксперименте показано, что внутрисуставные инъекции 20 нг витамина Е приводили к нормализации уровней протеогликана в суставном хряще, в отличие от высоких значений, выявленных у больных с гемартрозом, а гистопатологическая оценка показала идентичность структуры хрящевой ткани у интактных животных и тех, кому после моделирования посттравматического гемартроза вводили витамин Е [44].

Внутрисуставное введение 10 мг синтетического глюкокортикоида ТСА (триамцинолона ацетонида) в эксперименте показало, что существенного изменения уровней протеогликанов не выявлялось, гистопатологическая оценка структуры хряща в интактных конечностях и в суставах после введения ТСА была идентичной [44].

Однократное введение дексаметазона приводило к существенному снижению экспрессии мРНК деструктивных и воспалительных молекул (MMP-3, ADAMTS-4 и SOD-2 – superoxide dismutase, супероксиддисмутазы) в менисках через 2-е суток и 9 недель наблюдения [78].

В целом, большая часть терапевтических подходов, основанных на противовоспалительной терапии, дает положительный результат реабилитации посттравматического гемартроза.

Вместе с тем, хотя существуют неопровержимые данные о вреде внутрисуставного кровотечения для хрящевой ткани, в настоящее время не существует единого мнения о необходимости аспирации крови из соединаения после гемартроза [47]. Не исключено, что это обусловлено тем, что иногда пациент может несвоевременно обратиться за медицинской помощью, в таком случае аспирация может быть не выполнена. Другой причиной может оказаться ситуация с тем, что деструктивные процессы при отсутствии аспирации становятся клинически очевидными только через несколько лет. Несмотря на то, что ряд научных исследований выполняется *in vitro*, предполагается, что аспирацию крови из сустава необходимо выполнить как можно скорее, по крайней мере, в течение 48 часов после кровоизлияния в сустав, чтобы предотвратить или уменьшить длительное воздействие на хрящ [79]. Зависимость временного воздействия и / или дозы кровоизлияния в сустав на ряд побочных эффектов в суставе позволяет предположить, что, чем раньше произойдет аспирация, тем лучше [47]. Более того, результат исследования аспирационной жидкости может предоставить полезную диагностическую информацию с точки зрения степени воспаления и характера гемартроза [80]. Иммобилизация, рекомендуемая при гемартрозе, может приводить к дегенерации суставного хряща, которая фиксируется как снижение количества хондроцитов на функциональной поверхности [22].

ОБСУЖДЕНИЕ

Общепринятое мнение о посттравматическом гемартрозе, исключительно как о кровоизлиянии в сустав может быть подвергнуто переосмыслению с точки зрения теории воспаления. Другие, не менее важные аспекты патологического процесса, открывают возможность для более точной оценки состояния больного, а также определения вероятных прогнозов исхода лечения.

С учетом применения ранее высказанной теории о том, что в основе процесса лежат клеточный стресс и тканевой стресс [31], можно проанализировать данные, регистрируемые у больных при посттравматическом гемартрозе.

Типовой патологический процесс реализуется на тканевом уровне при участии сосудистого русла. Совместное действие экзогенного (травма) и эндогенного (кровоизлияние) флогенов приводят к быстрой реакции, заключающейся в расширении капиллярной сети с увеличением проницаемости сосудов, снижении лимфоотока, последующего сдавления тканей отеком, разобщения процессов окисления и фосфорилирования с формированием очага гипоксии. Среди известных основных признаков наблюдаемого при посттравматическом гемартрозе классического (канонического) воспаления можно отметить появление объемного пула лейкоцитов, активацию цитокиновых реакций, изменение системы гемостаза, диспротеинемии с увеличением синтеза белков острой фазы, повышение активности лизосомальных ферментов, увеличение синтеза антител со связыванием их в иммунные комплексы. Также признаком канонического воспаления является наличие зоны отграничения процесса от других тканей организма [29]. Полученные в результате анализа литературы данные в контексте теории воспаления представлены в таблице 2.

Вместе с тем, установлено, что механическое повреждение сустава вызывает миграцию иммунных клеток из кровотока через синовиальную мембрану в синовиальную жидкость. Травма приводит к гибели определенной доли клеток в этом регионе, что вызывает образование связанных с повреждением DAMP (danger-associated molecular patterns, дистресс-ассоциированные молекулярные паттерны), которые затем обнаруживаются белками TLR (toll-like receptor, толл-подобных ре-

цепторов) на клеточных поверхностях. Это потенцирует реализацию воспалительных каскадов и инфильтрацию синовиальной жидкости клетками. Таким образом, устанавливается повреждающая петля обратной связи. Основным механизмом, с помощью которого DAMP способствует воспалению в суставе, заключается в активации инфламмасомы NLRP-3 в макрофагах с последующей продукцией IL-1 β [55].

Одним из ключевых моментов при посттравматическом гемартрозе становится развитие окислительного стресса через механизмы реакции Фэнтона в присутствии железа, как металла с переменной валентностью, формирование антиоксидантных свойств комплекса гаптоглобин-гемоглобин и задействование рецепторов этого комплекса CD163 (SR-I1 – scavenger receptor, рецептор мусорщик) для образования M2 макрофагов, ассоциированных с Hb (M-(Hb)), которые обладают выраженными противовоспалительными свойствами [50].

В этих условиях в зависимости от степени повреждения и сопутствующих факторов воспаление может либо быстро разрешаться, либо принять более тяжёлый вариант течения. В частности, сопряжение нескольких вариантов воспаления может приводить к развитию осложнений посттравматического гемартроза, в частности, остеоартрит может развиваться в тех случаях, когда на момент травмы уже реализуется механизм хронического системного воспаления низкой интенсивности. В этом случае острое течение классического воспаления трансформируется в хроническое системное воспаление, приводя к постепенному разрушению хрящевой ткани сустава. Синовит, в зависимости от причины его вызвавшей, может иметь признаки низкосортного воспаления, в который помимо основных молекулярных механизмов, участвующих в воспалительной поляризации и окислении липопротеинов, вовлекается активация TLR, молекулярными паттернами которых становятся конечные продукты гликирования и окисления липопротеинов [33], хронического течения классического воспаления и предсистемного воспаления (гнойный артрит). Анкилоз, с позиции теории воспаления, может рассматриваться как следствие хронического системного воспаления низкой интенсивности с вовлечением процессов дегенерации.

Таблица 2

Виды воспалительных реакций и их возможные проявления при посттравматическом гемартрозе и его осложнениях

Виды стресса	Проявления стрессорных реакций	Возможные манипуляции (внешние и внутренние)	Пример
Клеточный стресс	Повседневная жизнедеятельность	Управление некрозом, апоптозом, трансформацией	Ежедневная реакция на изменяющиеся физико-химические и биологические факторы воздействия
Тканевой стресс	Низкосортное воспаление	Удаление источника патологически измененных клеток с обеспечением выживания менее поврежденных клеток в условиях сохранения функции	Существенные повреждения, не приводящие к возникновению посттравматического гемартроза
	Каноническое (классическое) воспаление	Удаление источника повреждения даже за счет разрушения собственных тканей (триггер воспаления и вторично поврежденные собственные ткани) с возможностью вернуться к физиологической норме; увеличение синтеза противовоспалительных медиаторов; активация рецепторного аппарата	Собственно посттравматический гемартроз при остром течении воспаления или синовит при хроническом течении воспаления
	Предсистемное воспаление	Стабилизация состояния, предотвращение перехода процесса на системный уровень	Гнойный артрит при инфицировании содержимого сустава
	Хроническое системное воспаление низкой интенсивности	Снижение воспаления микрососудов и нарушения микроциркуляции на системном уровне; микротромбообразование; активация факторов врожденного иммунитета; синтез провоспалительных цитокинов, хемоккинов, факторов роста	Остеоартроз как отдаленное последствие посттравматического гемартроза, анкилоз сустава при вовлечении дегенеративных процессов
	Острое системное воспаление	Поддержка функционирования тканей очага воспаления с одновременной активизацией буферных систем, препятствующих выходу агрессивных биофакторов из очага воспаления в системный кровоток	Не встречается при посттравматическом гемартрозе

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ современной литературы показал сложность и многогранность аспектов воспаления при посттравматическом гемартрозе. Отсутствие акцентуации на оценке воспалительной реакции при реабилитации пациентов с посттравматическим гемартрозом может приводить к возникновению осложнений лечения, в частности, формировать предпосылки к развитию остеоартроза, анкилоза, синовита. Персонали-

зованный подход к проблеме восстановления функции поврежденного сустава с учетом данных об уже имеющихся воспалительных процессах низкой интенсивности позволит более эффективно решать проблему реабилитации пациентов.

Основной перспективой данного исследования является детальный анализ механизмов воспалительной реакции у пациентов с посттравматическим гемартрозом.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Olsson O, Isacsson A, Englund M, Frobell RB. Epidemiology of intra- and peri-articular structural injuries in traumatic knee joint hemarthrosis - data from 1145 consecutive knees with subacute MRI. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016;24(11):1890-1897. doi: 10.1016/j.joca.2016.06.006
- Krutsch W, Krutusch V, Hilber F, Pfeifer C, Baumann F, Weber J, Schmitz P, Kerschbaum M, Nerlich M, Angele P. 11.361 sports injuries in a 15-year survey of a Level I emergency trauma department reveal different severe injury types in the 6 most common team sports. *Sportverletz Sportschaden*. 2018;32(2):111-119. English. doi: 10.1055/s-0583-3792
- Kozaci N, Avci M, Yuksel S, Donertas E, Karaca A, Gonullu G, Etili I. Comparison of diagnostic accuracy of point-of-care ultrasonography and X-ray of bony injuries of the knee. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2022;48(4):3221-3227. doi: 10.1007/s00068-022-01883-5
- Brown JS, Frobell RB, Isacsson A, Englund M, Olsson O. Agreement Between Clinical Examination and Magnetic Resonance Imaging in Acute Knee Trauma With Hemarthrosis. *Clin J Sport Med*. 2022;32(4):401-406. doi: 10.1097/JSM.0000000000000950
- Barber FA, Prudich JF. Acute traumatic knee hemarthrosis. *Arthroscopy*. 1993;9(2):174-6. doi: 10.1016/s0749-8063(05)80369-x
- Harbrecht A, Ott N, Hackl M, Leschinger T, Wegmann K, Müller LP. Radioskopffrakturen : Epidemiologie, Diagnose, Behandlung und Outcome [Radial head fractures : Epidemiology, diagnosis, treatment and outcome]. *Unfallchirurg*. 2021;124(2):153-162. German. doi: 10.1007/s00113-020-00947-8
- Wendling D, Bertrand MA. Hemarthrosis in acquired hemophilia. Two case-reports. *Joint Bone Spine*. 2003;70(6):532-4. doi: 10.1016/s1297-319x(03)00057-5
- Souabni L, Meddeb N, Ajlani H, Ben Romdhane N, Sellami S. Hemarthrosis revealing congenital factor XI deficiency. *Joint Bone Spine*. 2008;75(3):348-9. doi: 10.1016/j.jbspin.2007.06.013
- Wilkins RA, Stephensen D, Siddle H, Scott MJ, Xiang H, Horn E, Palmer B, Chapman GJ, Richards M, Walwyn R, Redmond A. Twelve-month prevalence of hemarthrosis and joint disease using the Haemophilia Joint Health score: evaluation of the UK National Haemophilia Database and Haemtrack patient reported data: an observational study. *BMJ Open*. 2022;12(1):e052358. doi: 10.1136/bmjopen-2021-052358
- Manners PJ, Price P, Buurman D, Lewin B, Smith B, Cole CH. Joint Aspiration for Acute Hemarthrosis in Children Receiving Factor VIII Prophylaxis for Severe Hemophilia: 11-year Safety Data. *J Rheumatol*. 2015;42(5):885-90. doi: 10.3899/jrheum.141236
- Pasta G, Jannelli E, Ivone A, Mosconi M, Ferranti Calderoni E, Minen A, Benazzo F, Rodriguez-Merchan EC. The role of six biomarkers in diagnosis of hemophilic arthropathy: review of the literature. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2020;34(3 Suppl. 2):7-13.
- Canbilen SW, El Abed K, Ahmad R. Spontaneous atraumatic knee haemarthrosis. *BMJ Case Rep*. 2020;13(10):e236362. doi: 10.1136/bcr-2020-236362
- Ibrahim M, Booth RE Jr, Clark TW. Embolization of traumatic pseudoaneurysms after total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2004;19(1):123-8. doi: 10.1016/j.arth.2003.08.007
- Serra TQ, Morais J, Gonçalves Z, Agostinho F, Melo G, Henriques M. An unusual case of diffuse pigmented villonodular synovitis of the shoulder: A multidisciplinary approach with arthroscopic synovectomy and adjuvant radiotherapy. *Eur J Rheumatol*. 2017;4(2):142-144. doi: 10.5152/eurjrheum.2016.15084
- Given MF, Smith P, Lyon SM, Robertson D, Thomson KR. Embolization of spontaneous hemarthrosis post total knee replacement. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2008;31(5):986-8. doi: 10.1007/s00270-007-9257-5
- Potpally N, Rodeo S, So P, Mautner K, Baria M, Malanga GA. A Review of Current Management of Knee Hemarthrosis in the Non-Hemophilic Population. *Cartilage*. 2021;13(1_suppl):116S-121S. doi: 10.1177/1947603520942937
- Blaker CL, Clarke EC, Little CB. Using mouse models to investigate the pathophysiology, treatment, and prevention of post-traumatic osteoarthritis. *J Orthop Res*. 2017;35(3):424-439. doi: 10.1002/jor.23343
- Jiao MN, Zhang TM, Yang K, Xu ZY, Zhang GM, Tian YY, Liu H, Yan YB. Absorbance or organization into ankylosis: a microarray analysis of haemarthrosis in a sheep model of temporomandibular joint trauma. *BMC Oral Health*. 2021;21(1):668. doi: 10.1186/s12903-021-02033-w
- Ibrahim IO, Nazarian A, Rodriguez EK. Clinical Management of Arthrofibrosis: State of the Art and Therapeutic Outlook. *JBJS Rev*. 2020;8(7):e1900223. doi: 10.2106/JBJS.RVW.19.00223
- Alunno A, Falcinelli E, Luccioli F, Petito E, Bartoloni E, Momi S, Mirabelli G, Mancini GB, Gerli R, Gresele P. Platelets Contribute to the Accumulation of Matrix Metalloproteinase Type 2 in Synovial Fluid in Osteoarthritis. *Thromb Haemost*. 2017;117(11):2116-2124. doi: 10.1160/TH17-06-0379
- Jansen NW, Roosendaal G, Wenting MJ, Bijlsma JW, Theobald M, Hazewinkel HA, Lafeber FP. Very rapid clearance after a joint bleed in the canine knee cannot prevent adverse effects on cartilage and synovial tissue. *Osteoarthritis Cartilage*. 2009;17(4):433-40. doi: 10.1016/j.joca.2008.09.001
- Sogi Y, Yabe Y, Hagiwara Y, Tsuchiya M, Onoda Y, Sekiguchi T, Itaya N, Yoshida S, Yano T, Suzuki K, Onoki T, Itoi E. Joint hemorrhage accelerates cartilage degeneration in a rat immobilized knee model. *BMC Musculoskelet Disord*. 2020;21(1):761. doi: 10.1186/s12891-020-03795-0
- Gelber AC, Hochberg MC, Mead LA, Wang NY, Wigley FM, Klag MJ. Joint injury in young adults and risk for subsequent knee and hip osteoarthritis. *Ann Intern Med*. 2000;133(5):321-8. doi: 10.7326/0003-4819-133-5-200009050-00007
- Li M, Yin H, Yan Z, Li H, Wu J, Wang Y, Wei F, Tian G, Ning C, Li H, Gao C, Fu L, Jiang S, Chen M, Sui X, Liu S, Chen Z, Guo Q. The immune microenvironment in cartilage injury and repair. *Acta Biomater*. 2022;140:23-42. doi: 10.1016/j.actbio.2021.12.006
- Lombardi M, Cardenas AC. *Hemarthrosis*. 2022 Aug 1. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
- Connizzo BK, Grodzinsky AJ. Lose-Dose Administration of Dexamethasone Is Beneficial in Preventing Secondary Tendon Damage in a Stress-Deprived Joint Injury Explant Model. *J Orthop Res*. 2020;38(1):139-149. doi: 10.1002/jor.24451
- Nozawa-Inoue K, Harada F, Magara J, Ohazama A, Maeda T. Contribution of synovial lining cells to synovial vascularization of the rat temporomandibular joint. *J Anat*. 2016;228(3):520-9. doi: 10.1111/joa.12426
- Gusev E, Sarapultsev A, Hu D, Chereshev V. Problems of Pathogenesis and Pathogenetic Therapy of COVID-19 from the Perspective of the General Theory of Pathological Systems (General Pathological Processes). *Int J Mol Sci*. 2021;22(14):7582. doi: 10.3390/ijms22147582
- Gusev E, Solomatina L, Zhuravleva Y, Sarapultsev A. The Pathogenesis of End-Stage Renal Disease from the Standpoint of the Theory of General Pathological Processes of Inflammation. *Int J Mol Sci*. 2021;22(21):11453. doi: 10.3390/ijms222111453
- Malachovsky I, Stelova D, Stasko J, Mikuskova K, Smatanova M, Janickova M. Therapeutic effects of arthrocentesis in treatment of temporomandibular joint disorders. *Bratisl Lek Listy*. 2019;120(3):235-239. doi: 10.4149/BLL_2019_052
- Gusev EY, Zotova NV. Cellular Stress and General Pathological Processes. *Curr Pharm Des*. 2019;25(3):251-297. doi: 10.2174/1381612825666190319114641

32. Zotova NV, Chereshev VA, Gusev EY. Systemic Inflammation: Methodological Approaches to Identification of the Common Pathological Process. *PLoS One*. 2016;11(5):e0155138. doi: 10.1371/journal.pone.0155138
33. León-Pedroza JI, González-Tapia LA, del Olmo-Gil E, Castellanos-Rodríguez D, Escobedo G, González-Chávez A. Inflamación sistémica de grado bajo y su relación con el desarrollo de enfermedades metabólicas: de la evidencia molecular a la aplicación clínica [Low-grade systemic inflammation and the development of metabolic diseases: from the molecular evidence to the clinical practice]. *Cir Cir*. 2015;83(6):543-51. Spanish. doi: 10.1016/j.circir.2015.05.041
34. Buters TP, Hameeteman PW, Jansen IME, van Hindevoort FC, Ten Voorde W, Florencia E, Osse M, de Kam ML, Grievink HW, Schoonakker M, Patel AA, Yona S, Gilroy DW, Lubberts E, Damman J, Feiss G, Rissmann R, Jansen MAA, Burggraaf J, Moerland M. Intradermal lipopolysaccharide challenge as an acute in vivo inflammatory model in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 2022;88(2):680-690. doi: 10.1111/bcp.14999
35. Stanhewicz AE, Dillon GA, Serviente C, Alexander LM. Acute systemic inhibition of inflammation augments endothelium-dependent dilation in women with a history of preeclampsia pregnancy. *Pregnancy Hypertens*. 2022;27:81-86. doi: 10.1016/j.preghy.2021.12.010
36. Rizzoni D, De Ciuceis C, Szczepaniak P, Paradis P, Schiffrin EL, Guzik TJ. Immune System and Microvascular Remodeling in Humans. *Hypertension*. 2022;79(4):691-705. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA
37. Everts PA, Malanga GA, Paul RV, Rothenberg JB, Stephens N, Mautner KR. Assessing clinical implications and perspectives of the pathophysiological effects of erythrocytes and plasma free hemoglobin in autologous biologics for use in musculoskeletal regenerative medicine therapies. A review. *Regen Ther*. 2019;11:56-64. doi: 10.1016/j.reth.2019.03.009
38. Tajima T, Yoshida E, Yamashita A, Ohmura S, Tomitaka Y, Sugiki M, Asada Y, Maruyama M. Hemoglobin stimulates the expression of matrix metalloproteinases, MMP-2 and MMP-9 by synovial cells: a possible cause of joint damage after intra-articular hemorrhage. *J Orthop Res*. 2005;23(4):891-8. doi: 10.1016/j.orthres.2005.01.003
39. Valentino LA. Blood-induced joint disease: the pathophysiology of hemophilic arthropathy. *J Thromb Haemost*. 2010;8(9):1895-902. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.03962.x
40. Morris CJ, Blake DR, Wainwright AC, Steven MM. Relationship between iron deposits and tissue damage in the synovium: an ultrastructural study. *Ann Rheum Dis*. 1986;45(1):21-6. doi: 10.1136/ard.45.1.21
41. Hooiveld M, Roosendaal G, Vianen M, van den Berg M, Bijlsma J, Lafeber F. Blood-induced joint damage: longterm effects in vitro and in vivo. *J Rheumatol*. 2003;30(2):339-44.
42. Wei J, Zhao J, Schrott V, Zhang Y, Gladwin M, Bullock G, Zhao Y. Red Blood Cells Store and Release Interleukin-33. *J Invest Med*. 2015;63(6):806-10. doi: 10.1097/JIM.0000000000000213
43. Karsten E, Hill CJ, Herbert BR. Red blood cells: The primary reservoir of macrophage migration inhibitory factor in whole blood. *Cytokine*. 2018;102:34-40. doi: 10.1016/j.cyto.2017.12.005
44. Kiliç BA, Kiliç I, Köseoglu MH, Güven C, Demirkan F, Kiliç K. Effects of intra-articular vitamin E and corticosteroid injection in experimental hemarthrosis in rabbits. *Pediatr Hematol Oncol*. 1998;15(4):339-46. doi: 10.3109/08880019809014018
45. Rogerson FM, Last K, Golub SB, Gauci SJ, Stanton H, Bell KM, Fosang AJ. ADAMTS-9 in Mouse Cartilage Has Aggrecanase Activity That Is Distinct from ADAMTS-4 and ADAMTS-5. *Int J Mol Sci*. 2019;20(3):573. doi: 10.3390/ijms20030573
46. Swärd P, Frobell R, Englund M, Roos H, Struglics A. Cartilage and bone markers and inflammatory cytokines are increased in synovial fluid in the acute phase of knee injury (hemarthrosis) – a cross-sectional analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012;20(11):1302-8. doi: 10.1016/j.joca.2012.07.021
47. Jansen NW, Roosendaal G, Bijlsma JW, Degroot J, Lafeber FP. Exposure of human cartilage tissue to low concentrations of blood for a short period of time leads to prolonged cartilage damage: an in vitro study. *Arthritis Rheum*. 2007;56(1):199-207. doi: 10.1002/art.22304
48. Roosendaal G, Vianen ME, van den Berg HM, Lafeber FP, Bijlsma JW. Cartilage damage as a result of hemarthrosis in a human in vitro model. *J Rheumatol*. 1997;24(7):1350-4.
49. Tajima T, Sekimoto T, Yamaguchi N, Taniguchi N, Kurogi S, Maruyama M, Chosa E. Hemoglobin stimulates the expression of ADAMTS-5 and ADAMTS-9 by synovial cells: a possible cause of articular cartilage damage after intra-articular hemorrhage. *BMC Musculoskelet Disord*. 2017;18(1):449. doi: 10.1186/s12891-017-1815-7
50. Li L, Zhao D, Chen DF, Zhang ES, Guo SY. Effects of hemarthrosis on cartilage and synovium in rabbits. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2017;43(2):249-253. doi: 10.1007/s00068-016-0648-7
51. Bileviciute-Ljungar I, Saxne T, Spetea M. Anti-inflammatory effects of contralateral administration of the kappa-opioid agonist U-50,488H in rats with unilaterally induced adjuvant arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(3):295-302. doi: 10.1093/rheumatology/kei156
52. Pulles AE, Vøls KK, Christensen KR, Coelevelt K, Hansen AK, van Vulpen LFD, Petersen M, Mastbergen SC, Roepstorff K, Schutgens REG, Kjelgaard-Hansen M, Lafeber FPJG. Proteoglycan synthesis rate as a novel method to measure blood-induced cartilage degeneration in non-haemophilic and haemophilic rats. *Haemophilia*. 2020;26(3):e88-e96. doi: 10.1111/hae.13969
53. Nieuwenhuizen L, Schutgens RE, Coelevelt K, Mastbergen SC, Roosendaal G, Biesma DH, Lafeber FP. Hemarthrosis in hemophilic mice results in alterations in M1-M2 monocyte/macrophage polarization. *Thromb Res*. 2014;133(3):390-5. doi: 10.1016/j.thromres.2013.10.039
54. Mulder K, Llinás A. The target joint. *Haemophilia*. 2004;10 Suppl 4:152-6. doi: 10.1111/j.1365-2516.2004.00976.x
55. Early JO, Fagan LE, Curtis AM, Kennedy OD. Mitochondria in Injury, Inflammation and Disease of Articular Skeletal Joints. *Front Immunol*. 2021;12:695257. doi: 10.3389/fimmu.2021.695257
56. Hooiveld M, Roosendaal G, Wenting M, van den Berg M, Bijlsma J, Lafeber F. Short-term exposure of cartilage to blood results in chondrocyte apoptosis. *Am J Pathol*. 2003;162(3):943-51. doi: 10.1016/S0002-9440(10)63889-8
57. Savadipour A, Nims RJ, Katz DB, Guilak F. Regulation of chondrocyte biosynthetic activity by dynamic hydrostatic pressure: the role of TRP channels. *Connect Tissue Res*. 2022;63(1):69-81. doi: 10.1080/03008207.2020.1871475
58. di Masi A, De Simone G, Ciaccio C, D'Orso S, Coletta M, Ascenzi P. Haptoglobin: From hemoglobin scavenging to human health. *Mol Aspects Med*. 2020;73:100851. doi: 10.1016/j.mam.2020.100851
59. Pulles AE, van Vulpen LFD, Coelevelt K, Mastbergen SC, Schutgens REG, Lafeber FPJG. On-demand treatment with the iron chelator deferasirox is ineffective in preventing blood-induced joint damage in haemophilic mice. *Haemophilia*. 2021;27(4):648-656. doi: 10.1111/hae.14328
60. Rzezycki P, Rasner C, Lammlin L, Junginger L, Goldman S, Bergman R, Redding S, Knights AJ, Elliott M, Maerz T. Cannabinoid receptor type 2 is upregulated in synovium following joint injury and mediates anti-inflammatory effects in synovial fibroblasts and macrophages. *Osteoarthritis Cartilage*. 2021;29(12):1720-1731. doi: 10.1016/j.joca.2021.09.003
61. Roosendaal G, Vianen ME, Marx JJ, van den Berg HM, Lafeber FP, Bijlsma JW. Blood-induced joint damage: a human in vitro study. *Arthritis Rheum*. 1999;42(5):1025-32. doi: 10.1002/1529-0131(199905)42:5<1025::AID-ANR23>3.0.CO;2-3
62. Fernandes TL, Gomoll AH, Lattermann C, Hernandez AJ, Bueno DF, Amano MT. Macrophage: A Potential Target on Cartilage Regeneration. *Front Immunol*. 2020;11:111. doi: 10.3389/fimmu.2020.00111
63. Bonnet N, Garnerio N, Ferrari S. Periostin action in bone. *Mol Cell Endocrinol*. 2016;432:75-82. doi: 10.1016/j.mce.2015.12.014
64. Nakazawa T, Nakajima A, Seki N, Okawa A, Kato M, Moriya H, Amizuka N, Einhorn TA, Yamazaki M. Gene expression of periostin in the early stage of fracture healing detected by cDNA microarray analysis. *J Orthop Res*. 2004;22(3):520-5. doi: 10.1016/j.orthres.2003.10.007
65. Hu W, Chen Y, Dou C, Dong S. Microenvironment in subchondral bone: predominant regulator for the treatment of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(4):413-422. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218089
66. Keret S, Kaly L, Shouval A, Eshed I, Slobodin G. Approach to a patient with monoarticular disease. *Autoimmun Rev*. 2021;20(7):102848. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102848
67. Sanchez-Lopez E, Coras R, Torres A, Lane NE, Guma M. Synovial inflammation in osteoarthritis progression. *Nat Rev Rheumatol*. 2022;18(5):258-275. doi: 10.1038/s41584-022-00749-9

68. Adams SB, Leimer EM, Setton LA, Bell RD, Easley ME, Huebner JL, Stabler TV, Kraus VB, Olson SA, Nettles DL. Inflammatory Microenvironment Persists After Bone Healing in Intra-articular Ankle Fractures. *Foot Ankle Int.* 2017;38(5):479-484. doi: 10.1177/1071100717690427
69. Kim-Wang SY, Holt AG, McGowan AM, Danyluk ST, Goode AP, Lau BC, Toth AP, Wittstein JR, DeFrate LE, Yi JS, McNulty AL. Immune cell profiles in synovial fluid after anterior cruciate ligament and meniscus injuries. *Arthritis Res Ther.* 2021;23(1):280. doi: 10.1186/s13075-021-02661-1
70. Perry TA, Yang X, van Santen J, Arden NK, Kluzek S. Quantitative and semi-quantitative assessment of synovitis on MRI and the relationship with symptoms in symptomatic knee osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(4):1763-1773. doi: 10.1093/rheumatology/keaa619
71. Mohammad M, Hu Z, Ali A, Koppurapu PK, Na M, Jarneborn A, Stroparo MDN, Nguyen MT, Karlsson A, Götz F, Pullerits R, Jin T. The role of Staphylococcus aureus lipoproteins in hematogenous septic arthritis. *Sci Rep.* 2020;10(1):7936. doi: 10.1038/s41598-020-64879-4
72. Leal-Dos-Santos M, Ferreira JN, Peres D, Palos C. A Thorn in a Haystack: A Rare Case of Septic Arthritis. *Cureus.* 2021;13(12):e20519. doi: 10.7759/cureus.20519
73. Bartlett SI, Dreyer MA. *Ankle Arthrocentesis.* 2022 Aug 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
74. Liang SX, Wang HL, Zhang PP, Shen J, Yang K, Meng L, Liu H, Yan YB. Differential regulation of blood vessel formation between traumatic temporomandibular joint fibrous ankylosis and bony ankylosis in a sheep model. *J Craniomaxillofac Surg.* 2019;47(11):1739-1751. doi: 10.1016/j.jcms.2019.07.032
75. Caviglia H, Daffunchio C, Galatro G, Cambiaggi G, Oneto P, Douglas Price AL, Landro ME, Etulain J. Inhibition of Fenton reaction is a novel mechanism to explain the therapeutic effect of intra-articular injection of PRP in patients with chronic haemophilic synovitis. *Haemophilia.* 2020;26(4):e187-e193. doi: 10.1111/hae.14075
76. Oneto P, Landro ME, Daffunchio C, Douglas Price AL, Carrera Silva EA, Caviglia H, Etulain J. DNA extracellular traps as potential biomarker of chronic haemophilic synovitis and therapeutic perspective in patients treated with PRP: A pilot study. *Haemophilia.* 2022;28(2):351-361. doi: 10.1111/hae.14508
77. Lyons LP, Weinberg JB, Wittstein JR, McNulty AL. Blood in the joint: effects of hemarthrosis on meniscus health and repair techniques. *Osteoarthritis Cartilage.* 2021;29(4):471-479. doi: 10.1016/j.joca.2020.11.008
78. Heard BJ, Barton KI, Agbojo OM, Chung M, Seveck JL, Bader TJ, Martin CR, Shrive NG, Hart DA. Molecular Response of Rabbit Menisci to Surgically Induced Hemarthrosis and a Single Intra-Articular Dexamethasone Treatment. *J Orthop Res.* 2019;37(9):2043-2052. doi: 10.1002/jor.24346
79. Puebla DL, Farrow RA. *Ultrasound Guided Arthrocentesis.* 2022 Aug 7. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
80. Courtney P, Doherty M. Joint aspiration and injection and synovial fluid analysis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2013;27(2):137-69. doi: 10.1016/j.berh.2013.02.005

Статья поступила в редакцию 04.05.2022; одобрена после рецензирования 27.09.2022; принята к публикации 20.02.2023.

The article was submitted 04.05.2022; approved after reviewing 27.09.2022; accepted for publication 20.02.2023.

Информация об авторах:

1. Ольга Викторовна Бердюгина – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник, berolga73@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3479-9730>;
2. Валерий Александрович Черешнев – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, научный руководитель, v.chereshnev@iip.uran;
3. Кирилл Александрович Бердюгин – доктор медицинских наук, профессор РАН, заместитель директора, kiralber1973@rambler.ru.

Information about the authors:

1. Olga V. Berdiugina – Doctor of Biological Sciences, berolga73@rambler.ru;
2. Valery A. Chereshnev – Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, v.chereshnev@iip.uran;
3. Kirill A. Berdiugin – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Russian Academy of Sciences, kiralber1973@rambler.ru.

Вклад авторов:

Бердюгина О.В. – концептуализация; сбор и обработка материала; написание исходного текста; научное редактирование; итоговые выводы.
Черешнев В.А. – написание; научное редактирование.
Бердюгин К.А. – написание; научное редактирование.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

Источник финансирования. Исследования проведены в рамках реализации государственного задания ИИФ УрО РАН (тема № 122020900136-4).

Этическая экспертиза. Не требуется.

Информированное согласие. Не применимо.