

ЦИТОКИНОВЫЙ ДИСБАЛАНС КАК ФАКТОР ОСЛОЖНЕНИЙ ОПЕРАЦИИ УДАЛЕНИЯ НИЖНЕГО ТРЕТЬЕГО МОЛЯРА

Глушкова М.И.,
Семинский И.Ж.,
Алёшкин И.Г.

ФГБОУ ВО «Иркутский государственный
медицинский университет»
Минздрава России (664003, г. Иркутск,
ул. Красного Восстания, 1, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Глушкова Мария Игоревна,
e-mail: rouge552059@list.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Операция удаления зуба считается наиболее часто проводимым вмешательством в клинике хирургической стоматологии, после которого нередко развиваются осложнения воспалительного характера. Современные исследования продвинулись далеко в плане разработок методов профилактики, диагностики и лечения данных осложнений, однако поиск ранних лабораторных маркеров этих осложнений по сей день остаётся актуальной задачей.

Цель исследования. Выявление прогностических лабораторных критериев развития местных воспалительных осложнений операции удаления нижнего третьего моляра.

Методы. В исследовании приняли участие 35 человек, которым проводилась операция удаления нижнего третьего (полуретинированного) моляра. На сроках до операции, сразу после операции, через 1, 2, 3 и 4 суток оценивался объективный статус пациентов, производился забор ротовой жидкости из полости рта, в которой определялись концентрации цитокинов методом иммуноферментного анализа. После операции пациенты были разделены на контрольную группу и на группу с осложнениями, у которых определялся цитокиновый статус.

Результаты. У пациентов группы с осложнениями по сравнению с контрольной группой сразу после операции выявляются значительно более высокие уровни провоспалительных цитокинов – интерлейкина (ИЛ) 1, ИЛ-8 – при одинаковых уровнях фактора некроза опухоли α и противовоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10. Интегральные цитокиновые индексы в обеих группах показали резкий сдвиг в провоспалительную сторону у пациентов с осложнениями. Этот факт и обуславливает затяжной или прогрессирующий характер течения воспалительного процесса после проведённой операции.

Заключение. Таким образом, определение уровня отдельных цитокинов и цитокиновых индексов в ротовой жидкости после операции удаления нижнего третьего моляра позволяет выявить ранние маркеры хронизации воспалительного процесса, прогнозировать его дальнейшее течение и принять соответствующие меры профилактики развития предполагаемых осложнений.

Ключевые слова: воспаление, цитокины, дисбаланс, ротовая жидкость, ранние маркеры осложнений, операция удаления нижнего третьего моляра

Статья поступила: 21.03.2024

Статья принята: 10.07.2024

Статья опубликована: 25.09.2024

Для цитирования: Глушкова М.И., Семинский И.Ж., Алёшкин И.Г. Цитокиновый дисбаланс как фактор осложнений операции удаления нижнего третьего моляра. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(4): 91-99. doi: 10.29413/ABS.2024-9.4.11

CYTOKINE IMBALANCE AS A FACTOR OF POSTOPERATIVE COMPLICATIONS OF THIRD MANDIBULAR MOLAR EXTRACTION

Glushkova M.I.,
Seminskiy I.Zh.,
Alyoshkin I.G.

Irkutsk State Medical University
(Krasnogo Vosstaniya str. 1, Irkutsk 664003,
Russian Federation)

Corresponding author:
Maria I. Glushkova,
e-mail: rouge552059@list.ru

ABSTRACT

Background. Tooth extraction is considered the most frequently performed operation in surgical dentistry, which can often cause inflammatory complications. Modern research has come a long way in terms of developing methods for the prevention, diagnosis and treatment of these complications, but the search for their early laboratory markers remains an urgent task to this day.

The aim of the study. To determine prognostic laboratory criteria for the development of local inflammatory complications of third mandibular molar extraction.

Methods. The study included 35 people who underwent extraction of a third mandibular (semi-impacted) molar. Before the surgery, immediately after the surgery, 1, 2, 3 and 4 days after the surgery, we assessed the objective status of the patients and collected oral fluid from the oral cavity, in which we determined the concentrations of cytokines using enzyme-linked immunosorbent assay. After the surgery, patients were divided into a control group and a group with complications with determination of their cytokine status.

Results. Immediately after the surgery, patients from the group with complications, compared with patients from the control group, had significantly higher levels of pro-inflammatory cytokines – interleukin (IL) 1, IL-8 and comparable levels of tumor necrosis factor α and anti-inflammatory cytokines IL-4 and IL-10. Integral cytokine indices in both groups showed a sharp shift towards pro-inflammatory direction in patients with complications. This fact determines the protracted or progressive nature of the inflammatory process after the surgery.

Conclusion. Determining the level of individual cytokines and cytokine indices in the oral fluid after the extraction of a third mandibular molar allows us to identify early markers for the chronicity of the inflammatory process, to predict its further course and to take appropriate measures to prevent the development of expected complications.

Key words: inflammation, cytokines, imbalance, oral fluid, early markers of complications, extraction of the third mandibular molar

Received: 21.03.2024
Accepted: 10.07.2024
Published: 25.09.2024

For citation: Glushkova M.I., Seminskiy I.Zh., Alyoshkin I.G. Cytokine imbalance as a factor of postoperative complications of third mandibular molar extraction. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(4): 91-99. doi: 10.29413/ABS.2024-9.4.11

ВВЕДЕНИЕ

Воспаление – это сформировавшийся в процессе эволюции ответ живых организмов на повреждение, сопровождающийся последовательной цепочкой сосудисто-клеточных реакций, направленных на уничтожение или ограничение повреждающего фактора и восстановление целостности (структуры) и функции повреждённых тканей или органа.

Как известно, важными регуляторными молекулами воспалительного процесса являются цитокины. По своей функции они подразделены на:

1) провоспалительные – интерлейкин (ИЛ) 1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, фактор некроза опухоли α (ФНО- α), интерферон γ (ИФН- γ) и др. – отвечают за инициацию и прогрессирование воспалительного процесса;

2) противовоспалительные – ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13, трансформирующий фактор роста β (ТФР- β) и др. – тормозят воспалительный процесс, способствуют формированию соединительнотканного рубца [1–4].

Острое воспаление развивается и купируется в короткие сроки, характеризуется строго последовательной сменой фаз – альтерации, экссудации (реакция микроциркуляции и миграция в очаг воспаления изначально нейтрофилов, затем моноцитов) и пролиферации (миграция в область повреждения фибробластов и заживление раны). Такой тип течения воспалительного процесса обусловлен скоординированной работой регуляторных цитокинов, количественным и качественным балансом между про- и противовоспалительными молекулами, при котором первая их разновидность преобладает на ранних сроках воспаления, а вторая – на поздних. Такое воспаление заканчивается полным выздоровлением (заживлением).

Прогрессирование острого воспаления или же его хронизация связаны с нарушением соотношения про-/противовоспалительных цитокинов (цитокинового баланса), что приводит к утяжелению патологического процесса, его затяжному течению, наложению фаз воспаления друг на друга, а также замедлению заживления повреждённой области [5–6].

Многочисленные отечественные и зарубежные исследования уже не оставляют сомнений о роли цитокинового дисбаланса в развитии и прогрессировании многих общесоматических патологий (гипертоническая болезнь, атеросклероз, сахарный диабет, остеоартроз, хроническая обструктивная болезнь лёгких, остеоартрит и др.) и местных воспалительных процессов (нарушение заживления ран, деструктивный панкреатит, хронический тонзиллит, пародонтит и др.), а также их осложнений [7–10].

В хирургической стоматологической и челюстно-лицевой практике врачи нередко сталкиваются с местными воспалительными осложнениями после операции удаления зуба, которые наиболее часто развиваются после удаления нижнего третьего моляра. Несмотря на многолетние поиски причин их возникновения, патогенетические основы развития осложнений вышеуказанного вмешательства на молекулярном уровне

не до конца не выяснены. В данном направлении лишь выдвигаются предположения о факторах, способствующих прогрессированию послеоперационного воспаления, основанные на клиническом опыте врачей; активно изучается роль микроорганизмов в этом процессе; представлены многочисленные исследования по статистике местных осложнений операции удаления зуба (частота, структура; статистика развития осложнений у пациентов различного пола, возраста, соматического статуса с наличием вредных привычек; возникновение постэкстракционных осложнений в зависимости от лечебного учреждения, в котором проводилась операция, от особенностей вмешательства и т. д.); разрабатываются новые методы их профилактики и лечения [11–14].

Таким образом, исследования, направленные на углублённое изучение клеточно-молекулярных взаимодействий, лежащих в основе регуляции воспалительного процесса, выявление их качественных и количественных (преобладание провоспалительного звена над противовоспалительным) изменений, приводящих либо к нарушению заживления лунки удалённого зуба (альвеолит, замедленная луночковая репарация), либо к распространению воспалительного процесса на смежные ткани челюстно-лицевой области (периостит, остеомиелит челюсти, абсцесс, флегмона), являются актуальными. Кроме того, необходимо выявление ранних молекулярных маркеров, ответственных за развитие местных постэкстракционных осложнений, которые могут стать прогностическими критериями дальнейшего течения послеоперационного периода – неосложнённого или осложнённого.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявление прогностических лабораторных критериев развития местных воспалительных осложнений операции удаления нижнего третьего моляра на ранних сроках послеоперационного периода с помощью анализа цитокинового профиля в ротовой жидкости пациентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В нашем исследовании приняли участие 35 соматически здоровых пациентов в возрасте от 19 до 35 лет с удовлетворительным уровнем гигиены полости рта по гигиеническому индексу Грина – Вермиллиона. Каждому из них по показаниям была выполнена операция удаления интактного полуретенированного нижнего третьего моляра, в области которого отсутствовали местные воспалительные явления, обусловленные поражением окружающих его тканей.

Таким образом, критериями исключения из исследования являлись воспалительный процесс в пародонте третьего моляра нижней челюсти (перикоронит, пародонтит, периодонтит), в мягких тканях, прилежащих к зубу (периостит, абсцесс, флегмона); его кари-

озное поражение; наличие кист (фолликулярной, парадантарной, радикулярной), значительного количества твёрдых и мягких зубных отложений в его области; глубокое залегание зуба в костной ткани челюсти; сложная анатомия нижнего третьего моляра (наличие у зуба более трёх корней, искривлённых и переплетённых между собой, что приводит к увеличению сложности и объёма оперативного вмешательства, а следовательно, и его большей травматичности). Кроме того, из исследования исключались пациенты с общей соматической патологией, а также с местной патологией органов полости рта и челюстно-лицевой области (тонзиллит, фарингит, стоматит, гингивит, пародонтит, синусит), которые могут влиять на фоновые уровни отдельных групп цитокинов в ротовой жидкости; неудовлетворительным уровнем гигиены полости рта; множественным кариесом зубов и его осложнениями; отсутствием показаний к удалению нижнего третьего моляра; а также пациенты, отказавшиеся от участия в исследовании.

Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (выписка № 3 от 14.06.2021).

Операция включала антисептическую обработку операционного поля 70%-м раствором этилового спирта, выполнение местного проводникового и инфльтрационного обезболивания Sol. Ultracaini DS Forte 1:100000 – 3,4 мл (2 карпулы), отслаивание слизисто-надкостничного лоскута, препарирование коронки нижнего третьего моляра с целью её сепарации на части, при необходимости – удаление костной ткани вокруг зуба для облегчения его удаления. После удаления корней зуба элеватором проводился гемостаз, антисептическая обработка лунки, ожидание образования в ней кровяного сгустка. Лоскут укладывался на место и фиксировался нерассасывающимся шовным материалом. Все операции были одинаковыми по длительности (20–25 мин, включая местное обезболивание тканей полости рта) и характеру травмы. Пациентам назначалась стандартная антибактериальная и противовоспалительная терапия: Ципрофлоксацин + Тинидазол 500/600 мг – по 1 таблетке 2 раза в день в течение 5 дней после еды; Лоратадин 10 мг – по 1 таблетке в день в течение 3 дней; Нимесулид 100 мг в порошке при болях после еды; содовые ванночки; гигиена полости рта после каждого приёма пищи; щадящая диета в течение 7 дней; холод местно первые 2 суток после вмешательства по 10–15 мин каждый час.

После операции все пациенты были разделены на две группы.

Первая группа – пациенты, у которых после удаления местные осложнения не развились (24 человека) – группа контроля.

Вторая группа – пациенты, у которых после операции развились местные осложнения (11 человек) – альвеолит (или «сухая» лунка) (6 пациентов), стоматит слизистой оболочки, прилежащей к лунке нижнего третьего моляра (3 пациента), флегмона околоушно-жевательной

области (1 пациент), отсроченное заживление послеоперационной раны (1 пациент) – группа с осложнениями.

Все пациенты наблюдались в послеоперационном периоде ежедневно в течение 5 суток.

Для разработки прогностических лабораторных критериев у всех пациентов в сроки до вмешательства, через 2 часа, через 24, 48, 72 и 96 часов после операции был выполнен забор ротовой жидкости для определения уровней цитокинов в очаге воспаления. В указанные периоды исследованы уровни провоспалительных (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α) и противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10) цитокинов.

Уровни цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО- α ротовой жидкости определялись методом иммуноферментного анализа с использованием моно- и поликлональных антител с помощью диагностических наборов фирмы ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск).

Для анализа результатов исследования вычислялись и сравнивались средние значения (М) совокупностей чисел на каждом периоперационном сроке в двух группах пациентов с учётом ошибки среднего (m); для оценки статистической значимости различий отдельных цитокинов в конкретном периоперационном сроке группы контроля и группы с осложнениями применялся t -критерий Стьюдента. Все расчёты проводились с помощью компьютерного программного обеспечения MS Excel (Microsoft Corp., США). Результат считался статистически значимым при $p < 0,05$.

Расчёт количественной разницы (соотношения) отдельных цитокинов, а также сумм провоспалительных и противовоспалительных цитокинов (интегральный цитокиновый индекс ($I_{\text{ц}}$)) на каждом периоперационном сроке у обеих групп пациентов проводился в соответствии с методиками авторов – М.И. Китаева, Т.И. Карпуниной и соавт., Р.О. Беглярова, Х. Yang и соавт., а также с методическими рекомендациями Роспотребнадзора «Определение цитокинового баланса при оценке состояния здоровья у работников промышленных предприятий» по следующей формуле:

$$I_{\text{ц}} = I_1 + (I_2 - 1),$$

где I_1 (у. е.) – среднее арифметическое значение индексов провоспалительных интерлейкинов (ИЛ-1 β + ИЛ-6 + ИЛ-8 + ФНО- α); I_2 (у. е.) – среднее арифметическое значение индексов противовоспалительных интерлейкинов (ИЛ-4 + ИЛ-10).

Многие авторы обозначают это соотношение как индекс воспалительной активности (ИВА), цитокиновый индекс или цитокиновый баланс [3, 15–18].

За относительную норму суммы отдельных про- и противовоспалительных цитокинов, интегральных цитокиновых индексов разных групп пациентов, согласно анализу научных сообщений, статей и монографий, принята их разница в 0,9–1 раз (для оценки значений отдельных цитокинов) или усл. ед. (для оценки цитокинового баланса) или же 1:1. Значения 1,1 и более свидетельствуют о повышенном или пониженном уровне отдельных цитокинов, цитокиновом дисбалансе в целом у пациентов группы с осложнениями по сравнению с контролем [3, 8, 9, 15, 16].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Ниже представлены средние величины значений цитокинов ротовой жидкости группы контроля и группы с осложнениями на периоперационных сроках, описанных выше (табл. 1, 2).

Исследование цитокинового профиля ротовой жидкости группы контроля и группы с осложнениями показало формирование выраженного цитокинового дисбаланса в сторону провоспалительного звена на сроках 24–48 ч после проведённой операции у пациентов с осложнениями ($p < 0,05$). При расчёте разницы между уровнями провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-8) на сроке 24–48 ч после вмешательства у обеих групп было показано, что уровень ИЛ-1 β у пациентов группы с осложнениями статистически значимо превышает

аналогичный показатель группы контроля в 1,77 усл. ед., ИЛ-6 – в 1,87 усл. ед., ИЛ-8 – в 1,54 усл. ед. (табл. 3).

Уровни ФНО- α , противовоспалительных ИЛ-4 и ИЛ-10 показали на этом же сроке отсутствие статистически значимых различий ($p > 0,05$) в контрольной группе и в группе пациентов с осложнениями (табл. 4).

Стоит отметить, что на сроках до операции и через 2 часа после операции уровни про- и противовоспалительных цитокинов в ротовой жидкости у обеих групп статистически значимо не различались ($p > 0,05$). Статистически значимых различий также не выявлено в уровнях провоспалительного цитокина ФНО- α , а также противовоспалительных цитокинов на всех сроках.

Нами вычислены интегральные цитокиновые индексы обеих групп на сроке 24–48 ч после проведённой операции удаления нижнего третьего моляра (табл. 5).

ТАБЛИЦА 1
СОДЕРЖАНИЕ ЦИТОКИНОВ В РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ
У ПАЦИЕНТОВ ГРУППЫ КОНТРОЛЯ ($n = 24$)

TABLE 1
LEVEL OF CYTOKINES IN ORAL FLUID IN PATIENTS
OF THE CONTROL GROUP ($n = 24$)

Сроки	ИЛ-1 β (пг/мл)	ИЛ-4 (пг/мл)	ИЛ-6 (пг/мл)	ИЛ-8 (пг/мл)	ИЛ-10 (пг/мл)	ФНО- α (пг/мл)
До операции	44,47 $\pm$ 10,30	1,87 $\pm$ 1,01	3,41 $\pm$ 0,71	50,28 $\pm$ 6,71	0,57 $\pm$ 0,46	0,98 $\pm$ 0,74
2 ч после операции	91,29 $\pm$ 18,16	1,22 $\pm$ 0,41	40,04 $\pm$ 16,16	129,42 $\pm$ 18,83	2,61 $\pm$ 0,76	2,07 $\pm$ 0,77
24 ч после операции	122,81 $\pm$ 20,40	1,23 $\pm$ 0,56	150,34 $\pm$ 26,4	133,43 $\pm$ 18,46	2,08 $\pm$ 0,81	0,78 $\pm$ 0,39
48 ч после операции	89,32 $\pm$ 17,53*	1,02 $\pm$ 0,38	53,62 $\pm$ 13,50*	121,32 $\pm$ 17,33*	1,19 $\pm$ 0,50	1,56 $\pm$ 0,56
72 ч после операции	101,09 $\pm$ 19,96	2 $\pm$ 0,80	48,40 $\pm$ 11,03	116,94 $\pm$ 18,81	1,52 $\pm$ 0,40	1,32 $\pm$ 0,57
96 ч после операции	65,35 $\pm$ 13,34	1,99 $\pm$ 0,70	53,49 $\pm$ 13	111,1 $\pm$ 17,92	1,21 $\pm$ 0,46	0,94 $\pm$ 0,38

Примечание. * – различия статистически значимы.

ТАБЛИЦА 2
СОДЕРЖАНИЕ ЦИТОКИНОВ В РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ
У ПАЦИЕНТОВ ГРУППЫ С ОСЛОЖНЕНИЯМИ ($n = 11$)

TABLE 2
LEVEL OF CYTOKINES IN ORAL FLUID IN PATIENTS
OF THE GROUP WITH COMPLICATIONS ($n = 11$)

Сроки	ИЛ-1 β (пг/мл)	ИЛ-4 (пг/мл)	ИЛ-6 (пг/мл)	ИЛ-8 (пг/мл)	ИЛ-10 (пг/мл)	ФНО- α (пг/мл)
До операции	56,1 $\pm$ 15,85	0,34 $\pm$ 0,16	4,43 $\pm$ 1,79	45,29 $\pm$ 12,09	0,12 $\pm$ 0,12	0,31 $\pm$ 0,25
2 ч после операции	84,35 $\pm$ 24,38	3,83 $\pm$ 1,2	13,70 $\pm$ 3,21	114,48 $\pm$ 23,76	5,75 $\pm$ 2,73	2,32 $\pm$ 1,49
24 ч после операции	148,89 $\pm$ 37,51	0,48 $\pm$ 0,35	140,07 $\pm$ 44,43	125,66 $\pm$ 27,18	1,78 $\pm$ 0,87	0,04 $\pm$ 0,04
48 ч после операции	158,48 $\pm$ 29,95*	0,83 $\pm$ 0,43	100,44 $\pm$ 16,19*	186,48 $\pm$ 21,61*	0,60 $\pm$ 0,53	0,76 $\pm$ 0,43
72 ч после операции	125,07 $\pm$ 32,05	1,03 $\pm$ 0,72	115,86 $\pm$ 34,17	141,68 $\pm$ 31,07	1,33 $\pm$ 0,78	0,92 $\pm$ 0,66
96 ч после операции	150,19 $\pm$ 38,33	0,99 $\pm$ 0,73	136,11 $\pm$ 38,98	166,08 $\pm$ 32,21	0,56 $\pm$ 0,25	0,75 $\pm$ 0,40

Примечание. * – различия статистически значимы.

ТАБЛИЦА 3
СРАВНЕНИЕ УРОВНЕЙ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ НА СРОКЕ 24–48 ЧАСОВ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ ДВУХ ГРУПП

Провоспалительные цитокины	Группы пациентов		Соотношение/разница (усл. ед.)
	Группа с осложнениями (пг/мл)	Группа контроля (пг/мл)	
ИЛ-1 β	158,48 $\pm$ 29,95	89,32 $\pm$ 17,53	1,77
ИЛ-6	100,44 $\pm$ 16,19	53,62 $\pm$ 13,50	1,87
ИЛ-8	186,48 $\pm$ 21,61	121,32 $\pm$ 17,33	1,54

TABLE 3
COMPARISON OF PROINFLAMMATORY CYTOKINES LEVELS IN THE ORAL FLUID 24–48 HOURS AFTER THE SURGERY IN TWO GROUPS OF PATIENTS

ТАБЛИЦА 4
СРАВНЕНИЕ УРОВНЕЙ ФНО- α , ИЛ-4 И ИЛ-10 В РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ НА СРОКЕ 24–48 ЧАСА ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ ДВУХ ГРУПП

Цитокины	Группы пациентов	
	Группа сравнения (пг/мл)	Группа контроля (пг/мл)
ФНО- α	0,76 $\pm$ 0,43	1,56 $\pm$ 0,56
ИЛ-4	0,83 $\pm$ 0,43	1,02 $\pm$ 0,38
ИЛ-10	0,60 $\pm$ 0,53	1,19 $\pm$ 0,50

TABLE 4
COMPARISON OF TNF- α , IL-4 AND IL-10 LEVELS IN ORAL FLUID 24–48 HOURS AFTER THE SURGERY IN TWO GROUPS OF PATIENTS

ТАБЛИЦА 5
СРАВНЕНИЕ ЦИТОКИНОВОГО БАЛАНСА ДВУХ ГРУПП ПАЦИЕНТОВ НА СРОКЕ 20–48 ЧАСОВ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ

Группы пациентов	Цитокиновый индекс через 24–48 ч после операции (усл. ед.)	Соотношение цитокиновых балансов групп пациентов через 24–48 ч после операции (усл. ед.)
Группа контроля	1,6	1,89
Группа с осложнениями	3,1	

TABLE 5
COMPARISON OF CYTOKINE BALANCE IN TWO GROUPS OF PATIENTS 20–48 HOURS AFTER THE SURGERY

ОБСУЖДЕНИЕ

Многие авторы изучали значения отдельных про- и противовоспалительных цитокинов, рассчитывали цитокиновый баланс или индекс воспалительной активности как факторы патогенеза общих и местных соматических заболеваний. Наиболее часто у пациентов с такими заболеваниями наблюдается увеличение уровня провоспалительных цитокинов и уменьшение значения противовоспалительных цитокинов, причём чем тяжелее стадия заболевания, тем сильнее выражены эти отклонения. В остальных случаях встречаются повышенный уровень провоспалительных цитокинов на фоне нормальных значений противовоспалительных, а также сниженный уровень провоспалительных цитокинов с нормальным уровнем противовоспалительных.

М.И. Китаев и соавт., исследовав уровни провоспалительных (ИЛ-1, ИЛ-6) и противовоспалительных (ИЛ-4, ИФН- γ) цитокинов у здоровых пациентов, паци-

ентов с хроническим обструктивным заболеванием лёгких (ХОЗЛ) 1–2-й и 3–4-й стадии путём расчёта цитокиновых балансов, установили значительное превышение их значений у пациентов с ХОЗЛ (особенно 3–4-й стадии) по сравнению с группой контроля [15].

С.М. Цвингер и соавт. исследовали уровень провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-18, MCP-1, ИЛ-17, а также противовоспалительных ИЛ-10 и ИЛ-33 у пациентов с остеоартрозом (ОА) и пациентов с остеоартрозом и сопутствующим атеросклерозом (АС) по сравнению со здоровыми пациентами. Мало того, что уровни всех указанных цитокинов были значительно выше значений группы контроля, их цитокиновый баланс также оказался сдвинутым в провоспалительную сторону. Авторы также отметили повышение уровней ИЛ-1 β и ФНО- α как прогностический маркер развития АС у пациентов с ОА [9].

Т.И. Карпунина и соавт. определяли индекс воспалительной активности 1 (ИВА1) как соотношение сум-

мы провоспалительных цитокинов ИЛ-1 + ФНО- α к противовоспалительному ИЛ-4 у пациентов с обтурацией желчевыводящих путей. Они установили, что у больных со злокачественными процессами и сопутствующим холангитом ИВА превышает нормальные значения (0,9–1,1) в 6,2 раза, а у пациентов со злокачественными процессами и без холангита – в 5,2 раза. Кроме этого, исследователи также определяли ИВА2 – соотношение провоспалительного ИЛ-1 к противовоспалительному ИЛ-4 – у тех же групп пациентов. Результаты показали повышение уровня ИВА2 у больных со злокачественными процессами и сопутствующим холангитом в 5,2 раза по сравнению с нормой, а у больных со злокачественными процессами и без холангита – в 4,6 раза [16].

О.А. Гизингер и М.А. Шеметова установили статистически значимое повышение ИЛ-8, ИЛ-10 и снижение ИФН- γ , ФНО- α и ИЛ-2 у пациенток с рецидивирующим генитальным герпесом [7].

Э.М. Касимов и соавт. определяли ИВА у пациентов с сочетанной травмой глаз по формуле (ИЛ-1 + ФНО- α) / ИЛ-4 в слезной жидкости (СЖ) и сыворотке крови (СК) и выявили цитокиновый дисбаланс у 7 пациентов, заключавшийся в превышении ИВА в СЖ (при норме в СК) на уровне $> 1,1$ усл. ед. (за счёт повышенной активности провоспалительных ИЛ-1 и ФНО- α на фоне нормальных значений противовоспалительного ИЛ-4), что сопровождалось приемлемой реакцией в ответ на травму и адекватными процессами заживления повреждённой области. У 3 пациентов наблюдалось снижение уровня ИВА как в СЖ, так и в СК ниже 0,9 усл. ед. за счёт цитокинового дисбаланса на фоне дефицита ИЛ-1 и ФНО- α при нормальных значениях ИЛ-4. Воспалительный процесс описан авторами у этих пациентов как тяжёлый; регенераторный потенциал повреждённых тканей был значительно снижен [19].

О.Н. Родионова и соавт. установили повышенное содержание провоспалительных ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-6 и ИЛ-8 и сниженную концентрацию противовоспалительных ИЛ-10 и ИЛ-12, подтвердив гуморальную зависимость развития у пациентов функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта [8].

N.A. Shnayder и соавт. в своём обзоре делают акцент на важности роли дисбаланса цитокинов – преобладании эффектов провоспалительных ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α , ИЛ-12, ИЛ-17, ИЛ-18 и ИФН- γ над эффектами противовоспалительных ИЛ-4, ИЛ-10 – в развитии и поддержании хронического воспаления при дегенеративных изменениях в межпозвонковых дисках [10].

K. Yong-Ku и соавт. во время исследования иммунологического статуса больных с большим депрессивным расстройством установили цитокиновый дисбаланс в повышении концентраций ИЛ-6, ФНО- α и ТФР- β и снижении значений ИФН- γ , ИЛ-2 и ИЛ-4. Также соотношение ИФН- γ /ИЛ-4 значительно превысило относительную норму (0,9–1,1 усл. ед.). Лечение таких пациентов будет направлено на устранение нейрогуморальной дисрегуляции [20].

M. Reale и соавт., изучая цитокиновый статус пациентов с шизофренией, выявили повышение значений ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-4, ИФН- γ , ИЛ-17, ТФР- β и ФНО- α и их кор-

реляции с различными симптомами заболевания – позитивной и негативной симптоматикой, ухудшением когнитивных способностей, более длительным течением обострения заболевания [21].

В нашем же исследовании выявился повышенный уровень провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6 и ИЛ-8 (каждого по отдельности) в ротовой жидкости при нормальном уровне провоспалительного ФНО- α и противовоспалительных ИЛ-4 и ИЛ-10 (также каждого по отдельности) у пациентов группы с осложнениями на сроке 24–48 ч. Соотношение $I_{\text{ц}}$ – цитокиновый баланс, цитокиновый индекс или индекс воспалительной активности – у пациентов группы с осложнениями на данном сроке оказалось в 1,89 усл. ед. выше, чем у пациентов контрольной группы, при относительной норме 0,9–1,1 усл. ед. или 1:1, что, по нашему мнению, и приводит к местным воспалительным осложнениям в стенках лунки удалённого зуба или окружающих околоточных мягких тканях.

Возвращаясь к цитокиновому статусу полости рта, необходимо отметить, что цитокиновый баланс в лунке удалённого зуба способствует формированию полноценного кровяного сгустка, впоследствии замещающегося грануляционной, фиброзной (рубцовой), а затем костной тканью. Такая последовательность замены одной структуры на другую обусловлена последовательностью перехода одной стадии воспаления в другую и преобладанием на каждой из них определённого пула клеток. При таком (неосложнённом) течении послеоперационного периода резорбция и перестройка сохранившейся костной ткани минимальны. Он представляет собой асептическое послеоперационное воспаление, являющееся по своей природе острым, протекающим в короткие сроки (5–10 дней) и сопровождающимся слабо выраженными местными признаками воспаления (отёк, гиперемия, боль, повышение тканевой температуры). Кровяной сгусток при неосложнённом заживлении лунки является как фактором её протекции от инфицирования, так и фактором постэкстракционной репарации.

Дисбаланс цитокинов (преобладание эффектов провоспалительного звена при дефиците противовоспалительного) приводит к суммированию эффектов провоспалительных молекул без ингибирования их противовоспалительными, препятствует формированию кровяного сгустка в альвеоле и/или провоцирует его преждевременный лизис, что в свою очередь замедляет и затрудняет луночковую репарацию, вызывает более длительную персистенцию местных воспалительных симптомов. Нередко нарушение цитокинового равновесия приводит к инфицированию раны вследствие неполноценности сгустка крови и развитию септического (бактериального) воспаления как в самой альвеоле удалённого зуба (альвеолит, ограниченный луночковый остеомиелит), так и в окружающих её тканях (периостит и остеомиелит челюстных костей, абсцесс или флегмона околоточных клетчаточных пространств).

Расчёт соотношений отдельных провоспалительных цитокинов и цитокинового баланса у двух групп пациентов на сроке 24–48 ч после операции показал выра-

женный сдвиг цитокинового профиля у группы с осложнениями в провоспалительную сторону, что объясняет развитие местных воспалительных осложнений после операции удаления нижнего третьего моляра. Недостаточность противовоспалительного звена наряду с преобладанием функционирования в очаге воспаления провоспалительного приводит к затяжному течению послеоперационного периода, сохранению у пациентов местных симптомов воспаления, а также способствует инфицированию раны и нарушению её заживления.

Всё вышесказанное подтверждает взаимосвязь между дисбалансом цитокинов в ротовой жидкости и воспалительными осложнениями операции зубной экстракции. Данные о дисбалансе цитокинов можно использовать как ранние лабораторные маркеры, характеризующие дальнейшее течение послеоперационного периода и его возможный прогноз.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведённого нами исследования было выявлено повышение уровня провоспалительных цитокинов – ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-8 – у пациентов с осложнённым течением послеоперационного периода экстракции нижнего третьего моляра в сравнении с пациентами, имеющими неосложнённое заживление раны на сроке 24–48 ч после проведённого вмешательства. При этом уровень противовоспалительных цитокинов, а также ФНО- α как при неосложнённом, так и при осложнённом течении послеоперационного периода остаётся одинаковым.

Кроме того, у пациентов с местными воспалительными осложнениями, возникшими после операции удаления третьего моляра нижней челюсти, через 24–48 ч наблюдается сдвиг цитокинового баланса в провоспалительную сторону, что значительно превышает аналогичный показатель у пациентов без осложнений: 1,89 усл. ед. при относительной норме 0,9–1 усл. ед.

Анализ уровня отдельных цитокинов и расчёт цитокинового баланса у пациентов после проведённой операции удаления нижнего третьего моляра на ранних сроках позволяет прогнозировать характер заживления лунки зуба и своевременно предпринять хирургические, медикаментозные и физиотерапевтические методы для профилактики развития местных послеоперационных осложнений.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Раймиев К.В., Ищенко А.М., Малышев М.Е. Провоспалительные и противовоспалительные цитокины в патогенезе остеоартрита. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. 2018; 10(3):

19-27. [Raymiev KV, Ishenko AM, Malyshev ME. Pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the pathogenesis of osteoarthritis. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2018; 10(3): 19-27. (In Russ.). doi: 10.17816/mechnikov201810319-27

2. Зинина Е.П., Царенко С.В., Логунов Д.Ю., Тухватулин А.И., Магомедов М.А., Бабаянц А.В., и др. Роль провоспалительных и противовоспалительных цитокинов при бактериальной пневмонии. Обзор литературы. *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова*. 2021; 1: 77-89. [Zinina EP, Tsarenko SV, Logunov DYU, Tukhvatulin AI, Magomedov MA, Babayants AV, et al. The prognostic value of changes in the plasma cytokine profile of neuroresuscitation patients with ventilator-associated pneumonia: Two-center observational study. *Annals of Critical Care*. 2021; 1: 77-89. (In Russ.). doi: 10.21320/1818-474X-2021-1-77-89

3. Бегларов Р.О. Про- и противовоспалительные цитокины у детей с различными клиническими формами хронического гломерулонефрита. *Казанский медицинский журнал*. 2017; 98(6): 943-948. [Beglyarov R.O. Pro- and anti-inflammatory cytokines in children with various clinical forms of chronic glomerulonephritis. *Kazan Medical Journal*. 2017; 98(6): 943-948. (In Russ.). doi: 10.17750/KMJ2017-943

4. Liu S, Deng Z, Chen K, Jian S, Zhou F, Yang Y, et al. Cartilage tissue engineering: From proinflammatory and antiinflammatory cytokines to osteoarthritis treatments (review). *Mol Med Rep*. 2022; 25(3): 99. doi: 0.3892/mmr.2022.12615

5. Alagbe AE, Domingos IF, Adekile AD, Blotta MHSL, Santos MNN. Anti-inflammatory cytokines in sickle cell disease. *Mol Biol Rep*. 2022; 49(3): 2433-2442. doi: 10.1007/s11033-021-07009-1

6. Kwiatek M, Gęca T, Kwaśniewska A. Pro- and anti-inflammatory cytokines in the first trimester – Comparison of missed miscarriage and normal pregnancy. *Int J Environ Res Public Health*. 2021; 18(16): 8538. doi: 10.3390/ijerph18168538

7. Гизингер О.А., Шеметова М.А. Цитокиновый дисбаланс у пациентов с герпесвирусной инфекцией и методы его коррекции. *Уральский медицинский журнал*. 2018; 6(161): 136-140. [Giesinger OA, Shemetova MA. Cytokine imbalance in patients with herpesvirus infection and methods of its correction. *Ural Medical Journal*. 2018; 6(161): 136-140. (In Russ.). doi: 10.25694/URMJ.2018.04.116

8. Родионова О.Н., Трубина Н.В., Реутова Э.Ю., Видикер Р.В., Бабаева А.Р. Нейрогуморальный и цитокиновый дисбаланс у больных функциональными заболеваниями желудочно-кишечного тракта. *Волгоградский научно-медицинский журнал*. 2008; (4): 44-46. [Rodionova ON, Trubina NV, Reutova RYU, Vidiker RV, Babaeva AR. Neurohumoral and cytokine imbalance in patients with functional diseases of the gastrointestinal tract. *Volgograd Journal of Medical Research*. 2008; (4): 44-46. (In Russ.).

9. Цвингер С.М., Говорин А.В., Караченова А.М. Особенности цитокинового баланса у больных остеоартрозом и атеросклерозом. *Siberian Medical Review*. 2020; (6): 70-74. [Zwinger SM, Govorin AV, Karachenova AM. Features of cytokine balance in patients with osteoarthritis and atherosclerosis. *Siberian Medical Review*. 2020; (6): 70-74. (In Russ.). doi: 10.20333/2500136-2020-6-70-74

10. Shnayder NA, Ashhotov AV, Trefilova VV, Nurgaliev ZA, Novitsky MA, Vaiman EE, et al. Cytokine imbalance as a biomarker of intervertebral disk degeneration. *Int J Mol Sci*. 2023; 24(3): 2360. doi: 10.3390/ijms24032360

11. Тарасенко С.В., Ипполитов Е.В., Муравьев Н.В. Дьячкова Е.Ю. Современные методы профилактики и лечения альвеолита челюстей. *Российский стоматологический журнал*. 2020; 24(5): 337-343. [Tarasenko SV, Ippolitov EV, Muravev NV, Diachkova EY. Modern prevention and treatment methods of jaw alveolitis. *Russian Journal of Dentistry*. 2020; 24(5): 337-343. (In Russ.)]. doi: 10.17816/1728-2802-2020-24-5-337-343
12. Рахманов Я.А., Хабадзе З.С., Мачин А., Борлакова М.М., Федотова Н.Н., Даштиева М.Ю. Методы профилактики и лечения альвеолита лунки. *Эндодонтия Today*. 2022; 20(3): 255-259. [Rakhmanov YaA, Khabadze ZS, Machin A, Borlakova MM, Fedotova NN, Dashtieva MYu. Methods of prevention and treatment of alveolar osteitis. *Endodontics Today*. 2022; 20(3): 255-259. (In Russ.)]. doi: 10.36377/1726-7242-2022-20-3-255-259
13. Ghosh A, Aggarwal VR, Moore R. Aetiology, prevention and management of alveolar osteitis – A scoping review. *J Oral Rehabil*. 2022; 49(1): 103-113. doi: 10.1111/joor.13268
14. Daly BJ, Sharif MO, Jones K, Worthington HV, Beattie A. Local interventions for the management of alveolar osteitis (dry socket). *Cochrane Database Syst Rev*. 2022; 9(9): CD006968. doi: 10.1002/14651858.CD006968.pub3
15. Китаев М.И., Саманчина Б.Т., Майназарова Э.С., Алымкулова А.Д., Алымбаева М.Д. Провоспалительные и оппозиторные цитокины при хроническом обструктивном заболевании лёгких. *Вестник КРСУ*. 2012; 12(1): 110-113. [Kitaev MI, Samanchina BT, Mainazarova ES, Alymkulova AD, Alymbaeva MD. Proinflammatory and oppositional cytokines in chronic obstructive pulmonary disease. *Vestnik KRSU*. 2012; 12(1): 110-113. (In Russ.)].
16. Карпунина Т.И., Годовалов А.П., Бусырев Ю.Б. Методические подходы к оценке цитокинового баланса и лейкоцитарной реакции при obturации желчевыводящих путей различного генеза. *Медицинская иммунология*. 2018; 20(6): 825-832. [Karpunina TI, Godovalov AP, Busyrev YuB. Technical aspects of evaluating cytokine profile and leukocyte reaction in bile duct obturation of different origin. *Medical Immunology (Russia)*. 2018; 20(6): 825-832. (In Russ.)]. doi: 10.15789/1563-0625-2018-6-825-832
17. Yang X, Tian Y, Zheng L, Luu T, Kwak-Kim J. The update immune-regulatory role of pro- and anti-inflammatory cytokines in recurrent pregnancy losses. *Int J Mol Sci*. 2022; 24(1): 132. doi: 10.3390/ijms24010132
18. Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора. *Определение цитокинового баланса при оценке состояния здоровья у работников промышленных предприятий: методические рекомендации*. 2012: 10-12. [Federal Center for Hygiene and Epidemiology of Rospotrebnadzor. *Determination of cytokine balance when assessing the health status of industrial workers: Guidelines*. 2012: 10-12. (In Russ.)].
19. Касимов Э.М., Заргарли И.А., Намазова И.К., Меджидова С.Р. Сравнительная оценка иммунологической реактивности при сочетанной травме глаза. *Азербайджанский офтальмологический журнал*. 2011; 3(7): 50-55. [Kasimov EM, Zargarli IA, Namazova IK, Medzhidova SR. Comparative assessment of immunological reactivity in combined eye injury. *Azerbaijan Journal of Ophthalmology*. 2011; 3(7): 50-55. (In Russ.)].
20. Yong-Ku K, Kyeong-Sae N, Kyung-Ho S, Han-Yong J, So-Hyun C, Jung-Bum K. Cytokine imbalance in the pathophysiology of major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007; 31(5): 1044-1053, doi: 10.1016/j.pnpbp.2007.03.004
21. Reale M, Costantini E, Greig NH. Cytokine imbalance in schizophrenia. From research to clinic: Potential implications for treatment. *Front Psychiatry*. 2021; 12: 1-17. doi: 10.3389/fpsy.2021.536257

Сведения об авторах

Глушкова Мария Игоревна – ассистент кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: rouge552059@list.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5906-7902>

Семинский Игорь Жанович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии и клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: i.seminskiy.2016@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5982-3875>

Алешкин Игорь Германович – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: aig@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6815-8320>

Information about the authors

Maria I. Glushkova – Teaching Assistant at the Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, Irkutsk State Medical University, e-mail: rouge552059@list.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5906-7902>

Igor Zh. Seminskiy – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Pathological Physiology and Clinical Laboratory Diagnostics, Irkutsk State Medical University, e-mail: i.seminskiy.2016@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5982-3875>

Igor G. Alyoshkin – Cand. Sc. (Med.), Docent, Head of the Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, Irkutsk State Medical University, e-mail: aig@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6815-8320>