

УДК 616.724-0773.75-001.6

DOI <https://doi.org/10.35220/2078-8916-2024-54-4.18>**Б.С. Хасанетов,**

аспірант кафедри щелепно-лицевої хірургії
та сучасних стоматологічних технологій,
Інститут післядипломної освіти Національного
медичного університету імені О.О. Богомольця,
бульвар Тараса Шевченка, 13, м. Київ, Україна,
індекс 01601

П.В. Пузиревич,

аспірант кафедри щелепно-лицевої хірургії
та сучасних стоматологічних технологій,
Інститут післядипломної освіти
Національного медичного університету
імені О.О. Богомольця,
бульвар Тараса Шевченка, 13, м. Київ, Україна,
індекс 01601

Ю.Г. Клись,

кандидат біологічних наук,
доцент кафедри сучасних технологій
медичної діагностики та лікування,
Національний медичний університет
імені О.О. Богомольця,
бульвар Тараса Шевченка, 13, м. Київ, Україна,
індекс 01601

Л.В. Натрус,

доктор медичних наук, професор,
завідувачка кафедри сучасних технологій медичної
діагностики та лікування,
Національний медичний університет
імені О.О. Богомольця,
бульвар Тараса Шевченка, 13, м. Київ, Україна,
індекс 01601

Т.О. Павличук,

доктор філософії,
асистент кафедри щелепно-лицевої хірургії
та сучасних стоматологічних технологій,
Інститут післядипломної освіти
Національного медичного університету
імені О.О. Богомольця,
бульвар Тараса Шевченка, 13, м. Київ, Україна,
індекс 01601

Андреас Нефф,

професор, голова та медичний директор відділення
пластичної хірургії порожнини рота
та черепно-щелепно-лицевої хірургії,
хірургії ротової порожнини та імплантології,
Університетська лікарня Марбурга,
Гессен, Німеччина

А.В. Копчак,

доктор медичних наук, професор,
завідувач кафедри щелепно-лицевої хірургії
та сучасних стоматологічних технологій,
Інститут післядипломної освіти
Національного медичного університету
імені О.О. Богомольця,
бульвар Тараса Шевченка, 13, м. Київ, Україна,
індекс 01601

ЗМІНИ ЦИТОКІНОВОГО ПРОФІЛЮ СИНОВІАЛЬНОЇ РІДИНИ СКРОНЕВО- НИЖНЬОЩЕЛЕПНОГО СУГЛОБА У ПАЦІЄНТІВ З ПЕРЕЛОМАМИ ГОЛІВКИ НИЖНЬОЇ ЩЕЛЕПИ

Не зважаючи на значні досягнення останніх років, зокрема розробку малоінвазивних доступів, хірургічної техніки, способів фіксації та медикаментозної профілактики ускладнень, виразні порушення функції СНЩС у пацієнтів з переломами голівки нижньої щелепи залишаються доволі поширеними і перевищують цей показник у порівнянні з переломами основи і шийки виросткового відростку майже в 3 рази. Одним з перспективних напрямків профілактики внутрішніх порушень, на думку авторів, є вивчення їх патогенезу на рівні молекулярних механізмів регуляції, для пошуку шляхів ефективного впливу на вказані механізми. **Мета дослідження.** Визначити вміст хемокинів, зокрема VEGF, TNF α , MIP-1b (CCL4), FGF4 в синовіальній рідині СНЩС у пацієнтів з ПГНЩ в ранньому та віддаленому посттравматичному періоді залежно від важкості та характеру травматичного ушкодження. У дослідження були включені 28 пацієнтів з 39 ПГНЩ (8 жінок, 20 чоловіків, середній вік 35,3 \pm 15 років). Забір синовіальної рідини проводили під загальною анестезією перед проведенням відкритої репозиції та остеосинтезу голівки НЩ та під час другої операції (видалення фіксаторів), вміст протеїнів в пробах синовіальної рідини визначали в супернатантах методом твердофазного імуноферментного аналізу (ELISA). **Результати дослідження.** Було виявлено, що в ранньому посттравматичному періоді у пацієнтів з ПГНЩ на тлі артроскопічних ознак гострого травматичного артриту, синовіїту, гемартрозу із перерозтягненням/розривом капсули і зв'язок, а також зміщенням диску СНЩС відзначається зростання рівня прозапальних цитокінів TNF α , MIP-1b(CCL4), VEGF та FGF4, а через 4 місяці після проведення остеосинтезу у більшій частини хворих рівні цитокінів знижуються в середньому на 70,5 \pm 24,6 %, що є ознакою нормалізації функціонального стану ушкодженого суглоба; втім у частини хворих (15 % для CCL4 та VEGF, 30 % для TNF α і до 50 % для FGF4) відзначалося зростання рівня цитокінів, що може розглядатися як ознака зриву адаптаційно-компенсаторних механізмів і створює передумови для хронізації запальних процесів та розвитку дистрофічних змін із формуванням остеоартрозу. В ранньому і пізньому посттравматичному періоді існує статистично вірогідний зв'язок між вмістом прозапальних цитокінів TNF α та CCL4 в синовіальній рідині, що має бути врахований при діагностиці молекулярних порушень регуляції біологічних процесів і прогнозування виникнення внутрішніх порушень і запальних процесів у пацієнтів з ПГНЩ.

Ключові слова: нижня щелепа, переломи нижньої щелепи, синовіальна рідина, цитокіни, скронево-нижньощелепний суглоб, запалення.

B.S. Hasapetov,

Postgraduate student of the Department of Maxillofacial Surgery and Modern Dental Technologies, Institute of Postgraduate Education of the Bogomolets National Medical University, 13 Taras Shevchenko Boulevard, Kyiv, Ukraine, postal code 01601

P.V. Puzyrevych,

Postgraduate student of the Department of Maxillofacial Surgery and Modern Dental Technologies, Institute of Postgraduate Education of the Bogomolets National Medical University, 13 Taras Shevchenko Boulevard, Kyiv, Ukraine, postal code 01601

Yu.G. Klys,

Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of the Department of Modern Technologies of Medical Diagnostics and Treatment, Bogomolets National Medical University, 13 Taras Shevchenko Boulevard, Kyiv, Ukraine, postal code 01601

L.V. Natrus,

Doctor of Medical Sciences, Professor Head of the Department of Modern Technologies of Medical Diagnostics and Treatment, Bogomolets National Medical University, 13 Taras Shevchenko Boulevard, Kyiv, Ukraine, postal code 01601

T.O. Pavlychuk,

Doctor of Philosophy, Assistant of the Department of Maxillofacial Surgery and Modern Dental Technologies, Institute of Postgraduate Education of the Bogomolets National Medical University, 13 Taras Shevchenko Boulevard, Kyiv, Ukraine, postal code 01601

Andreas Neff,

Professor, Chairman and Medical Director, Department of Oral and Craniomaxillofacial Plastic Surgery, Oral Surgery and Implantology, University Hospital Marburg, Hesse, Germany

A.V. Kopchak,

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Maxillofacial Surgery and Modern Dental Technologies, Institute of Postgraduate Education of the Bogomolets National Medical University, 13 Taras Shevchenko Boulevard, Kyiv, Ukraine, postal code 01601

CHANGES IN THE CYTOKINE PROFILE OF SYNOVIAL FLUID OF THE TEMPOROMANDIBULAR JOINT IN PATIENTS WITH FRACTURES OF THE LOWER JAW HEAD

Despite significant achievements in recent years, in particular the development of minimally invasive approaches, surgical techniques, methods of fixation and drug prevention of complications, TMJ dysfunction in

patients with condylar head fractures (CHF) remains quite common and exceeds this indicator in comparison with condylar base and neck fractures almost in 3 times. One of the promising areas of prevention of internal disorders is the study of their pathogenesis at the level of molecular mechanisms of regulation, in order to find ways of effective influence on these mechanisms. **The aim** of the study was to determine the content of chemokines VEGF, TNF α , MIP-1b (CCL4), FGF4 in the synovial fluid of TMJ in patients with CHF in the early and late post-traumatic period depending on the severity and nature of trauma. The study included 28 patients with 39 CHF (8 women, 20 men, mean age 35.3 \pm 15 years). Synovial fluid was collected under general anesthesia before open reduction and internal fixation of mandible head and during the second operation (removal of fixators) and proteins content of synovial fluid samples was determined in the supernatants by solid-phase enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). **Research results.** It was found that in the early post-traumatic period, in patients with CHF with the arthroscopic signs of acute traumatic arthritis increase level of pro-inflammatory cytokines TNF α , MIP-1b (CCL4), VEGF and FGF4. In 4 months after osteosynthesis, in most patients, cytokine levels decrease by an average of 70.5 \pm 24.6 %, which was a sign of normalization of the functional state of the damaged joint; however, in some patients (15 % for CCL4 and VEGF, 30 % for TNF α and up to 50 % for FGF4), an increase in cytokine levels was noted, which can be considered as a sign adaptive and compensatory mechanisms failed and creates prerequisites for the chronicity of inflammatory processes and the development of degenerative changes with the formation of osteoarthritis. Also was found statistically significant relationship between the content of pro-inflammatory cytokines TNF α and CCL4 in synovial fluid, which could be essential during diagnosing molecular disorders of the regulation of biological processes and predicting the occurrence of internal disorders and inflammatory processes in patients with CHF.

Key words: mandible, mandibular fractures, synovial fluid, cytokines, temporomandibular joint, inflammation.

Вступ. Лікування пацієнтів з переломами голівки нижньої щелепи (ПГНЩ) є одним з найбільш контрверсійних питань щелепно-лицевої травматології [1–3]. Багато хірургів до цього часу надають перевагу їх консервативному лікуванню через високу технічну складність оперативного втручання та ризик пошкодження важливих анатомічних структур в навколишніх м'яких тканинах [4]. Втім, за останні десятиліття в серії клінічних та експериментальних робіт було продемонстровано, що відкрита репозиція та фіксація фрагментів ушкодженої голівки нижньої щелепи (НЩ) дозволяє отримати кращі функціональні результати у віддаленому посттравматичному періоді, порівняно з консервативною терапією [3, 5, 6]. Важливою передумовою для цього є зменшення інвазивності втручань і щадне ставлення до капсули, зв'язок та суглобового диску, що зазнають

суттєвих ушкоджень при ПГНЩ. Дані останніх досліджень оснований на застосуванні МРТ та інтралоперативної артроскопії підтвердили, що в більшості випадків внутрішньосуглобові переломи зі зміщенням уламків асоційовані із розривами і перерозтягненням капсули і зв'язок, зміщенням/розривами диску, розвитком синовіїту, травматичного артриту, гемартрозу, тощо [7, 8]. Роботи останніх років свідчать, що травма м'якотканинних структур СНЩС може мати не менший, або навіть більший вплив на інтегральні результати лікування ПГНЩ порівняно зі станом кісткових уламків після репозиції [7, 9].

Проведення хірургічного втручання, з одного боку сприяє відновленню нормальних анатомічних співвідношень та біомеханіки суглоба, але з іншого боку супроводжується додатковою травматизацією м'яких тканин, що поглиблюється за наявності чужорідних тіл – елементів фіксації, які відрізняються від тканин організму за своїми механічними, фізико-хімічними та біологічними властивостями. Наслідком цього є формування внутрішніх порушень в СНЩС, що з часом можуть набувати перманентного характеру. Серед них розвиток спайок, адгезія диску, фіброзування капсули із обмеженням об'єму рухів в суглобі, хронізації запальних процесів, а у важких випадках, при неспроможності адаптивно-компенсаторних механізмів – формування остеоартрозу і анкілозу СНЩС [3, 9, 10]. Не зважаючи на значні досягнення останніх років, зокрема розробку малоінвазивних доступів, хірургічної техніки, способів фіксації та медикаментозної профілактики ускладнень, виразні порушення функції СНЩС у пацієнтів з ПГНЩ в найближчому і віддаленому післяопераційному періоді залишаються доволі поширеними і перевищують цей показник у порівнянні з переломами основи і шийки виросткового відростку майже в 3 рази [3]. В складних, біомеханічно несприятливих випадках їх частота може сягати 25 % [11].

Одним з перспективних напрямків профілактики внутрішніх порушень, на думку авторів, досліджень є вивчення їх патогенезу на рівні молекулярних механізмів регуляції, для пошуку шляхів ефективного впливу на вказані механізми [12–14]. Відомо, що в патогенезі хронічного артриту та остеоартрозу відіграють різноманітні цитокіни і хемокіни, збільшений вміст яких в синовіальній рідині запускає каскад біологічних реакцій, сприяючи хемотаксису запальних клітин, руйнуванню синовіальної оболонки суглоба, хрящової тканини, субхондральної

кістки та інших структур [14, 15]. При хронічному запаленні в синовіальній рідині СНЩС відзначається збільшення таких біологічно-активних молекул, як прозапальні інтерлейкіни (IL-1, 6, 8, 10) і фактор росту ендотелію судин (VEGF) (A.12,13), ангіогенін (Ang), фактор росту фібробластів (FGF)-9, інсуліноподібний фактор росту (IGFBP)-3, індукційний протеїн (IP-10), макрофагальний протеїн (MIP)-1b, остеопротегерин (OPG), трансформуючий фактор росту (TGF- β 2), тканинний інгібітор металпротеїназ (TIMP)-1, TIMP-2, та фактор некрозу пухлин (TNF)- β [16]. Matsumoto et al., 2006 визначив 79 хемокінів та факторів росту, що можуть потенційно провокувати розлади СНЩС. Серед них автори окремо виділяють VEGF-A, що є потужним ангіогенним фактором, який сприяє міграції і проліферації ендотеліальних клітин і проростанню судин в тканини, що нормі є аваскулярними, підвищує проникність судин, посилює ексудацію та прояви синовіїту [14].

Важливу роль в деградації хряща і формуванні остеоартрозу надають також, прозапальним цитокінам/інтерлейкінам, TNF, MIP-1(CCL4), MIP-3a, CCL2, що виробляються переважно моноцитами та макрофагами, сприяють виробленню протеїназ, підсилюють запальний процес, індукують синовіїт та відіграють значну роль у його хронізації [12]. Асоційованим з ними є фактор росту фібробластів FGF, відповідальний за формування склеротичних змін, спайок і адгезій у пацієнтів із важкими формами остеоартрозу.

Вказані хемокіни потенційно здатні відігравати важливу роль в патогенезі внутрішніх порушень спричинених ПГНЩ, втім дане питання детально не вивчалось, а уявлення про збільшений вміст біологічно-активних молекул в синовіальній рідині пацієнтів цієї категорії носить виключно гіпотетичний характер.

Мета дослідження. Визначити вміст хемокінів, зокрема VEGF, TNF α , MIP-1b (CCL4), FGF4 в синовіальній рідині СНЩС у пацієнтів з ПГНЩ в ранньому та віддаленому посттравматичному періоді залежно від важкості та характеру травматичного ушкодження.

Матеріали і методи. У дослідження були включені пацієнти з ПГНЩ, які лікувались на клінічних базах кафедри щелепно-лицевої хірургії та сучасних стоматологічних технологій Інституту післядипломної освіти НМУ імені Богомольця в період з 2019 по 2023 рік. Критерії включення були наступні: пацієнти з ПГНЩ типу В і С за Neff 2004, зі зміщенням уламків, яким прово-

дили відкриту репозицію та остеосинтез. Критеріями виключення були інтракапсулярні ПГНЩ без зміщення уламків, ПГНЩ типу А, наявність супутніх переломів верхньої щелепи, множинні багатуламкові переломи НЩ, вогнепальні поранення, вік пацієнтів до 16 років, наявність супутньої соматичної патології в стані декомпенсації, психічні захворювання, алкоголізм, наркотична залежність, давність травми на момент операції більше 15 днів, недотримання лікарських рекомендацій та відсутність взаємодії з лікарем в післяопераційному періоді, неповне клінічне та/або томографічне документування випадку, відмова пацієнта від участі в дослідженні.

Критеріям включення і виключення відповідали 28 пацієнтів з 39 ПГНЩ (8 жінок, 20 чоловіків, середній вік $35,3 \pm 15$ років). Всіх хворих було досліджено із використанням загально-клінічних методів та МСКТ на PHILIPS CT 128 зрізів, товщина зрізу складала 0,5 мм, колімація $64 \times 0,625$ мм.

Після встановлення діагнозу і визначення характеру перелому за даними комп'ютерної томографії всім пацієнтам було проведено відкриту репозицію і остеосинтез відповідно до рекомендацій Neff et al 2004, 2019 2 позиціонуючими титановими гвинтами, діаметром 1,7–1,8 мм [6,17]. За потреби в ході операції застосовували навігаційні шаблони та індивідуалізовані фіксатори за Pavlychuk et al., 2020 [11]. Термін від моменту травми до операції в середньому склав $8,3 \pm 3,1$ день.

У післяопераційному періоді хворим призначали ранню мобілізацію НЩ та проводили курс протизапальної та антибактеріальної терапії відповідно до стандарту МОЗ України «Рациональне застосування антибактеріальних і антифунгальних препаратів з лікувальною та профілактичною метою». Протягом 4 тижнів після операції хворі отримували м'яку дієту. Через 4 місяці після операції пацієнтам проводили повторну операцію – видалення фіксаторів із ревізією навколишніх м'якотканинних структур, використовуючи доступ по рубцю від попереднього втручання.

Перед проведенням хірургічних втручань в ранньому і пізньому посттравматичному періоді хворим проводили артроскопію СНЩС за допомогою ендоскопу KARL STORZ діаметром 1,9 mm, Німеччина.

Забір зразків синовіальної рідини СНЩС. Забір синовіальної рідини проводили під загальною анестезією перед проведенням відкритої репозиції та остеосинтезу голівки НЩ та під час другої операції (видалення фіксаторів) за допо-

могою одноразового шприца 5.0 мл та голки 21G згідно техніки Murakami 1993 [18]. Спершу в порожнину суглоба вводили 2мл фізіологічного розчину, що змішувався із синовіальною рідиною (для цього перед забором рідини проводили декілька циклів ін'єкція-аспірація). Потім суміш фізіологічного р-ну та синовіальної рідини аспірували назад в шприц та переносили в пробірку, яку направляли в лабораторію для подальшого аналізу. При заборі ретельно відслідковували відсутність крові чи кров'яних згустків в матеріалі, що могло вплинути на отримані результати.

Аналіз зразків. Вміст цитокінів VEGF (Vascular Endothelial Cell Growth Factor), CCL4 (C-C motif chemokine 4), TNF α (Tumor Necrosis Factor Alpha) та FGF4 (Fibroblast growth factor 4) в пробах синовіальної рідини досліджували методом імуно-ферментного аналізу. Після забору проби заморожували в рідкому азоті та зберігали при температурі – 80°C. Після цетрифугування вміст досліджуваних протеїнів визначали в супернатантах методом твердофазного імуно-ферментного аналізу (ELISA). Для дослідження використовували імуноферментний фотоелектричний аналізатор RT2100C (RAYTO, Китай), автоматичний планшетний промивач 3D-IW8 Inteliwasher (Biosan, Латвія) та термошейкер для мікропланшетів PST-60HL-4 (Biosan, Латвія). Обробка даних здійснювалася за допомогою програмного забезпечення QuantAssay 0.8.2.6.

Статистичний аналіз. Статистичний аналіз отриманих даних передбачав розрахунок медіан та центилей (Q1, Q3), оцінку достовірності розбіжностей між групами у різні строки після операції, базувалась на використанні непараметричного критерію Мана-Уїтні, а визначення взаємозалежностей між показниками визначали за допомогою критерію Пірсона. Статистичні розрахунки проводили в програмному середовищі SPSS Statisticsv.22 (IBM SPSS, США).

Матеріали дослідження були обговорені і схвалені комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень при Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця (Протокол №153 від 29.11.2021.).

Результати. Серед всіх пацієнтів досліджуваної групи, внутрішньосуглобові зміни, що визначалися артроскопічно були пов'язані із гострою травмою СНЩС та, меншою мірою, із вихідними претравматичними змінами морфології елементів суглоба. Інтраопераційно під час репозиції та остеосинтезу голівки НЩ в 86.1 % випадків спостерігали гіперемію в ділянці задньої суглобової

зв'язки та медіальних відділів капсули, в 58,3 % відзначали виразну ін'єкцію судин. Ці ознаки свідчили про розвиток гострого синовіту у абсолютної більшості постраждалих в ранньому посттравматичному періоді. Гемартроз (кров'яні згустки та крововиливи) у верхньому компартменті суглобової порожнини був наявний в 52,7 % випадків. Гіперпластичний синовіт і поліпи синовії спостерігали в 13 % спостережень, наявність поодиноких спайок, фібрил на поверхні сполучно-тканинного хряща та фіброзного випоту/дебрісу визначали у 34,8 % пацієнтів, переважно старшого віку, що вказували на наявність тих чи інших проблем із СНЩС в минулому. У пацієнтів під час видалення фіксаторів зміни в СНЩС були більшою мірою пов'язані з процесами посттравматичної перебування суглоба та явищами характерними для дегенеративно-деструктивних та хронічних запальних процесів: фібриновий випіт в порожнині суглоба, фібрили на поверхні сполучнотканинного хряща, адгезії та рубцеві зміни капсули були наявні в різних поєднаннях та із різною виразністю артроскопічних проявів у всіх пацієнтів.

Аналіз результатів імуногістохімічного дослідження засвідчив, що рівень цитокінів в синовіальній рідині характеризувався значною індивідуальною варіативністю, як в ранньому, так і у віддаленому післяопераційному періоді: вміст VEGF на момент проведення відкритої репозиції і остеосинтезу коливався від 0 до 548,8 pg/ml, а через 4 місяці після від 0 до 565,2 pg/ml. Вміст CCL4 на момент проведення відкритої репозиції

і остеосинтезу коливався від 12,6 до 2447,9 pg/ml, а через 4 місяці після операції від 6,9 до 1178 pg/ml, вміст TNF α коливався від 1,67 до 507,9 pg/ml, а через 4 місяці після операції від 2,9 до 297,3 pg/ml, вміст FGF4 на момент проведення відкритої репозиції і остеосинтезу коливався від 0 до 1565,6 pg/ml, а через 4 місяці після операції від 0 до 2101,8 pg/ml. Медіанні значення всіх досліджених цитокінів у віддаленому посттравматичному періоді мали тенденцію до зниження: так для VEGF ця величина при проведенні операції становила 112,3 pg/ml (IQR 28:253), а через 4 міс після операції 15,5 pg/ml (IQR 5,5:29,7), для CCL4 240,1 pg/ml (IQR 123:572) та 43,5 pg/ml (IQR 20,9:162,1), для TNF α 17,9 pg/ml (Q1:Q3 6,6 :117,4) та 11,8 pg/ml (Q1:Q3 6,6:23,4), для FGF4 196,5 pg/ml (Q1:Q3 9,2 :959,4) та 38,5pg/ml (Q1:Q3 18,2:132,6) відповідно. За даної кількості спостережень відмінності виявлялись статистично значимими для показників CCL4 ($p < 0,01$) та FGF4 ($p < 0,05$) (рис.).

Окремо нами було проаналізовано динаміку вмісту цитокінів у окремих хворих, так вміст VEGF за період спостереження зменшувався у 61,5 %, залишався практично незмінним (коливання в межах 15 %) у 15,5 % і збільшувався у 23 %, CCL4 – зменшувався у 84,6 %, збільшувався у 15,4 %, TNF α зменшувався у 53,8 %, залишався практично незмінним (коливання в межах 15 %) у 15,4 % і збільшувався у 30,8 %, FGF4 зменшувався у 50 % пацієнтів, а у інших 50 % збільшувався, однак, лише в 1 випадку зростання оцінювали, як значне (вміст FGF4 в результаті

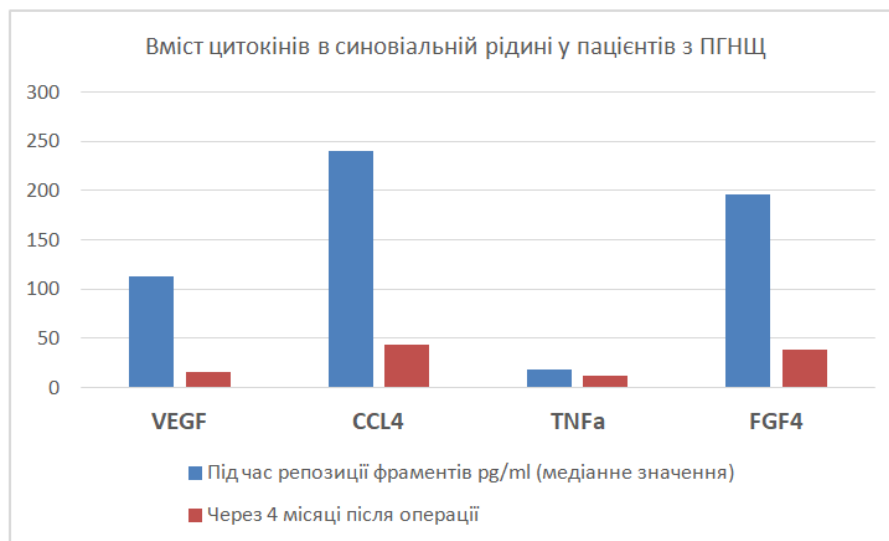


Рис. 1. Вміст цитокінів VEGF, TNF α , MIP-1(CCL4) та FGF4 в синовіальній рідині СНЩС у пацієнтів з переломами голівки нижньої щелепи в ранньому та віддаленому посттравматичному періоді

перевищував значення в 2100 pg/ml при вихідному значенні 959 pg/ml).

Проведений міжгруповий кореляційний аналіз показав, що концентрації інтерлейкінів TNF α та CCL4 в синовіальній рідині мали вірогідний зв'язок середньої сили як в ранньому посттравматичному періоді, так і через 4 місяці після проведення остеосинтезу ($r=0,8$ та $r=0,67, p<0,05$ відповідно).

Дискусія. ПГНЩ асоційовані із високим ризиком виникнення внутрішніх порушень СНЩС, навіть за умови точної репозиції та надійної фіксації кісткових фрагментів. Механізми розвитку цих ускладнень та фактори ризику їх виникнення є практично не дослідженими [3, 11]. Автори приділяють значну увагу біомеханічним чинникам, особливостям ушкодження елементів СНЩС при травмі та під час проведення хірургічного втручання, вихідному стану суглоба а також режимам функціональної реабілітації в післяопераційному періоді [3, 6, 11]. Досягнення МРТ діагностики та впровадження артроскопії дозволили поглибити уявлення про характер змін м'яко-тканинних елементів суглоба та його перебудову в посттравматичному періоді. Автори зазначали, що в разі неспроможності адаптивно-компенсаторних механізмів у пацієнтів розвивались зміни притаманні хронічним запально-дистрофічним процесам (остеоартрозам), що з часом набували хронічного прогресуючого перебігу. Рання діагностика та профілактика цих процесів є важливою передумовою для успішного лікування та функціональної реабілітації хворих цієї категорії [3, 6, 10].

Відомо, що важливу роль в патогенезі хронічного артриту, синовіїту, остеоартрозу та інших форм внутрішніх порушень відіграють патологічні зміни молекулярних механізмів регуляції і порушення цитокінового профілю в тканинах СНЩС та синовіальній рідині. Так, Matsumoto 2006 повідомляє що рівновага цитокінів, включаючи їх рецептори та антагоністи рецепторів, є ключовими факторами для початку, прогресування та клінічної експресії при патології СНЩС, а Yusen Qiao 2023 доводить, що обидва фактори метаболічний та механічний, які сприяють пошкодженню структур СНЩС та можуть викликати запальні зміни, стирання суглобового хряща та розвиток остеоартрозу, в свою чергу позначаються на балансі регуляторних факторів – хемокинів [12, 14]. Відомо що при запальних захворюваннях СНЩС вміст прозапальних цитокінів в синовіальній рідині різко зростає, а проведення артроскопії, що забезпечує видалення біоло-

гічно-активних молекул із порожнини суглоба позитивно позначається на їх клінічному перебізі. Аналіз синовіальної рідини виявився інформативним і корисним для діагностики та кращого розуміння патології різних захворювань суглобів, оскільки він може безпосередньо відобразити стан, що розвивається всередині СНЩС [19].

Дана робота є першим дослідженням вмісту хемокинів в синовіальній рідині пацієнтів із ПГНЩ, для дослідження нами було відібрано 4 хемокини асоційовані із основними ланками патогенезу запально-дистрофічних процесів в СНЩС, а саме з проростанням судин в аваскулярні зони, стимуляції макрофагальних процесів та запальної відповіді в структурах СНЩС.

Matsumoto et al., 2006 у своїй роботі проаналізували 79 цитокінів і факторів росту та виявили, що із 40 ідентифікованих цитокінів 22 (55 %) показали відповідну позитивну кореляцію з наявністю внутрішньосуглобових порушень. Кореляції між ступенем ураження суглоба та статистично достовірним підвищенням рівня хемокинів виявили також для MIP-1b, VEGF, FGF-4, що узгоджується з отриманими даними в нашому дослідженні. Нами встановлено, що в ранньому посттравматичному періоді у пацієнтів з ПГНЩ відзначалося зростання рівня прозапальних цитокінів (MIP-1b в середньому 240,1 pg/ml, 12,6 до 2447,9 pg/ml), фактору росту ендотелію судин в середньому 112,3 pg/ml, від 0 до 548,8 pg/ml, фактору росту фібробластів 196,5 pg/ml, від 0 до 1565,6 pg/ml. Воно відбувалось на тлі артроскопічних ознак гострого травматичного артриту, синовіїту, гемартрозу із перерозтягненням/розривом капсули і зв'язок, а також зміщенням диску СНЩС. Так гіперемія в ділянці задньої суглобової зв'язки була наявна у 86,1 % хворих, ін'єкція судин у 58,3 %, а гемартроз у 52,1 %.

Через 4 місяці після проведення відкритої репозиції та остеосинтезу ПГНЩ прояви гострого синовіїту зменшувались, натомість більш вираженими були запально-дистрофічні зміни, притаманні початковим стадіям остеоартрозу, що включали фібриновий випіт в порожнині суглоба, наявність фібрил на поверхні сполучнотканинного хряща, адгезії та рубцеві зміни капсули. Ці зміни були наявні в різних поєднаннях та із різною виразністю артроскопічних проявів. В цей термін у більшій частині хворих рівні цитокінів знижувались в середньому на $70,5\pm 24,6$ %, що ми вважали ознакою нормалізації і поступового відновлення функціонального стану ушкодженого суглоба; втім у частини хворих (15 % для CCL4

та VEGF, TNF α – 30 % для і до 50 % для FGF4) відзначалося зростання рівня цитокінів, що може розглядатися як ознака зриву адаптаційно-компенсаторних механізмів і створює передумови для хронізації запальних процесів та розвитку дистрофічних змін із формуванням остеоартрозу. Високий вміст цитокінів у хворих, прооперованих з приводу ПГНЩ у пізньому посттравматичному періоді асоціювався із більш виразними артроскопічними ознаками запально-дистрофічних процесів, зокрема фібриновий випіт в порожнині суглоба, фібрили на поверхні сполучнотканинного хряща, адгезії та рубцеві зміни капсули. Співставлення отриманих результатів із даними літератури дозволяє висловитись про наявність спільних патогенетичних механізмів посттравматичних порушень із іншими формами захворювань СНЩС. Так, Негг та ін. та Kellesarian, 2016 відзначали нижчий вміст фактора росту ендотелію судин (VEGF) в синовіальній рідині здорових осіб порівняно із пацієнтами з суглобовою патологією [19, 22]. VEGF підвищує проникність судин і є потужним ангіогенним фактором, який сприяє міграції і проліферація ендотеліальних клітин, може посилити синовіт і викликати надлишок запальних ексудатів в ураженому СНЩС. Також було виявлено сильну кореляцію між суглобовим випотом і гіперваскуляристю синовіальної оболонки [16] В досліджуваній нами групі, VEGF на момент проведення відкритої репозиції і остеосинтезу виявлявся у 95,4 % хворих. В подальшому, у віддаленому посттравматичному періоді він зменшувався у 61,5 %, залишався практично незмінним у 15,5 % і збільшувався у 23 % хворих, що формували групу ризику з точки зору хронізації запального процесу.

Крім того, дослідження Kellesarian et al., 2016 показали, що концентрації моноцитарно-макрофагальних цитокінів в синовіальній рідині пацієнтів із патологією СНЩС вірогідно підвищуються [19]. Повідомлялося, що цитокіни, такі як (інтерлейкін [IL]-1 β [b], IL-6 і фактор некрозу пухлини-альфа [TNF- α]), можуть сприяти вивільненню протеїназ і стимулювати експресію деградуючих ферментів і медіаторів запалення, що призводить до запалення СНЩС і деградації кісток і хрящів, що також узгоджується з отриманими даними відносно TNF α [19]. Young-Kyun Kim et al. визначали рівень TNF α в синовіальній рідині здорових суглобів та при патології СНЩС [13]. Під час дослідження виявлено що в нормі фактор некрозу пухлин в синовіальній рідині не визначається, тоді як його концентрація при пато-

логії складала від 2,28 до 27,79 pg/ml. Натомість, дослідження K. D. KRISTENSEN et al., повідомляв про наявність цитокіну TNF α в синовіальній рідині здорових осіб та визначав його медіанне значення на рівні 10 pg/ml [19]. Згідно отриманих нами даних TNF α виявлявся в усіх пацієнтів під час проведення репозиції фрагментів та через 4 місяці після операції в середньому 17,9 pg/ml (Q1:Q3 6,6:117,4) та 8 pg/ml (Q1:Q3 6,6:23,4) відповідно. При співставленні з отриманими даними в нашому дослідженні можна зробити висновок що через 4 місяці після оперативного втручання рівень TNF α відповідального за гостру запальну реакцію, у пацієнтів з ПГНЩ вірогідно знижувався ($p > 0,05$) та наближався до нормальних величин.

В огляді Wang et al., 2021 повідомляється що TNF- α відіграє роль «головного регулятора» в комплексі імунної відповіді, шляхом збільшення або зменшення виробництва інших запальних цитокінів [21]. Низка цитокінів, індукованих TNF- α та нейропептидами, можуть регулювати центральну хемокінову сенсibiliзацію та рівень болю при патології СНЩС, але цей механізм та шляхи його регуляції ще не достатньо вивчені. Отримані нами дані свідчать також про те, що TNF α може мати опосередкований вплив на рівень іншого прозапального фактору CCL4 в синовіальній рідині, але взаємозв'язок та взаємна регуляція хемокінів в структурах СНЩС потребує подальших досліджень.

Іншим важливим хемокіном, який було вивчено в даному дослідженні був фактор росту фібробластів (FGF4), який сприяє міграції і проліферація ендотеліальних клітин і проростанню судин в тканини, що нормі є аваскулярними і як наслідок підвищує проникність судин, посилює ексудацію та прояви синовіту. За нашими даними його зростання в післяопераційному періоді відзначали у 50 % пацієнтів, що створювало передумови до рубцювання капсули, форм спайок, адгезії диску, склеротичних змін в навколишніх м'яких тканинах, тощо. Можливо стимуляція експресії даного фактора була пов'язана із особливостями функціонування суглоба, наявністю чужорідних тіл – елементів фіксації, та впливом інших хемокінів

Таким чином, отримані нами дані свідчать, про зростання рівня хемокінів VEGF, TNF α , MIP-1 β (CCL4), FGF4 в синовіальній рідині пацієнтів із ПГНЩ, що супроводжується артроскопічними ознаками гострого травматичного артриту, синовіту, ушкодження м'якотканинних елементів

СНЩС та розвитком гострих запальних процесів. В подальшомуці їх вміст має тенденцію до зниження у більшості хворих, але за неспроможності адаптаційно-компенсаторних механізмів та при дії несприятливих клініко-функціональних чинників рівень цитокінів залишається підвищеним або навіть продовжує зростати. Ці пацієнти становлять групу ризику, щодо розвитку посттравматичного остеоартрозу та рубцювання навколишніх м'якотканних структур з обмеженням функції СНЩС у віддаленому післяопераційному періоді, і вимагають проведення додаткових лікувально-профілактичних заходів для досягнення бажаного клінічного результату.

Дане дослідження має низку обмежень серед яких відносно невелика кількість пацієнтів та цитокінів, що не дозволяла охопити весь спектр потенційних біологічно активних речовин що можуть провокувати порушення структур СНЩС. Крім того, необхідні подальші дослідження стану хворих у більш віддалені строки із співставленням клінічних та артроскопічних та лабораторних даних, а також порівняння артроскопічної картини із даними МРТ та виявленням рівнем цитокінів для формування оптимальних лікувально-діагностичних стратегій [3,22].

Висновки. 1. В ранньому посттравматичному періоді у пацієнтів з ПГНЩ на тлі артроскопічних ознак гострого травматичного артриту, синовіїту, гемартрозу із перерозтягненням/розривом капсули і зв'язок, а також зміщенням диску СНЩС відзначається зростання рівня прозапальних цитокінів TNF α (в середньому до 17,9 pg/ml, від 1,67 до 507,9 pg/ml) та MIP-1b(CCL4) (в середньому до 240,1pg/ml, від 12,6 до 2447,9 pg/ml), фактору росту ендотелію судин(VEGF) в середньому до 112,3 pg/ml, від 0 до 565,2 pg/ml і фактору росту фібробластів (FGF4) судин в середньому до 112,3 pg/ml, від 0 до 1565,6 pg/ml

2. Через 4 місяці після проведення остеосинтезу у більшій частині хворих рівні цитокінів знижуються в середньому на 70,5 \pm 24,6 %, що є ознакою нормалізації функціонального стану ушкодженого суглоба; втім у частині хворих (15 % для CCL4 та VEGF, TNF α – 30 % для і до 50 % для FGF4) відзначалося зростання рівня цитокінів, що може розглядатися як ознака зриву адаптаційно-компенсаторних механізмів і створює передумови для хронізації запальних процесів та розвитку дистрофічних змін із формуванням остеоартрозу.

3. Високий вміст цитокінів у частині хворих, прооперованих з приводу ПГНЩ у пізньому пост-

травматичному періоді асоціюється із артроскопічними ознаками запально-дистрофічних змін в СНЩС, притаманні початковим стадіям остеоартрозу, що включали фібриновий випіт в порожнині суглоба, наявність фібрил на поверхні сполучнотканинного хряща, адгезій та рубцевих змін капсули.

4. В ранньому і пізньому посттравматичному періоді існує статистично вірогідний зв'язок між вмістом прозапальних цитокінів TNF α та CCL4 в синовіальній рідині, що має бути врахований при діагностиці молекулярних порушень регуляції біологічних процесів і прогнозування виникнення внутрішніх порушень і запальних процесів у пацієнтів з ПГНЩ.

References:

1. Eckelt, U., Schneider, M., Erasmus, F., Gerlach, K.L., Kuhlisch, E., Loukota, R., & et al. (2006). Open versus closed treatment of fractures of the mandibular condylar process-a prospective randomized multi-centre study. *J Craniomaxillofac Surg*, 34(5), 306-14. doi: 10.1016/j.jcms.2006.03.003.
2. Hlawitschka, M., Loukota, R., & Eckelt, U. (2005). Functional and radiological results of open and closed treatment of intracapsular (diacapitular) condylar fractures of the mandible. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 34(6), 597-604. doi: 10.1016/j.ijom.2005.02.004.
3. Kolk, A., & Neff, A. (2015). Long-term results of ORIF of condylar head fractures of the mandible: A prospective 5-year follow-up study of small-fragment positional-screw osteosynthesis (SFPSO). *J Craniomaxillofac Surg*, 43(4), 452-61. doi: 10.1016/j.jcms.2015.02.004.
4. García-Guerrero, I., Ramírez, J.M., Gómez, de Diego, R., Martínez-González, J.M., Poblador, M.S., & Lancho, J.L. (2018). Complications in the treatment of mandibular condylar fractures: Surgical versus conservative treatment. *Ann Anat*, 216, 60-8. doi: 10.1016/j.aanat.2017.10.007.
5. Abdel-Galil, K., & Loukota, R. (2010). Fractures of the mandibular condyle: evidence base and current concepts of management. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 48(7), 520-6. doi: 10.1016/j.bjoms.2009.10.010.
6. Neff, A. (2019). Open reduction and internal fixation in temporomandibular joint traumatology: current concepts and future perspectives. *Stomatological Dis Sci*. (3), 2-14. doi: 10.20517/2573-0002.2018.27.
7. Hirjak, D., Galis, B., Beno, M., Machon, V., Mercuri, L.G., & Neff, A. (2018). Intraoperative arthroscopy of the TMJ during surgical management of condylar head fractures: A preliminary report. *J Craniomaxillofac Surg*, 46(12), 1989-1995. doi: 10.1016/j.jcms.2017.05.032.
8. Gerhard, S., Ennemoser, T., Rudisch, A., & Emshoff, R. (2007). Condylar injury: magnetic resonance

- imaging findings of temporomandibular joint soft-tissue changes. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 36(3), 214-8. doi: 10.1016/j.ijom.2006.09.013
9. He, D., Yang, C., Chen, M., Yang, X., & Li, L. (2013). Effects of soft tissue injury to the temporomandibular joint: report of 8 cases. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 51(1), 58-62.
10. Chen, M., Yang, C., He, D., Zhang, S., & Jiang, B. (2010). Soft tissue reduction during open treatment of intracapsular condylar fracture of the temporomandibular joint: our institution's experience. *J Oral Maxillofac Surg*, 68(9), 2189-95. doi: 10.1016/j.joms.2009.09.063.
11. Pavlychuk, T., Chernogorskyi, D., Chepurnyi, Y., Neff, A., & Kopchak, A. (2020). Application of CAD/CAM technology for surgical treatment of condylar head fractures: A preliminary study. *J Oral Biol Craniofac Res*, 10(4), 608-14. doi: 10.1016/j.jobcr.2020.08.018.
12. Qiao, Y. Li, J. Yuh, C. Ko, F. Mercuri, L.G. Alkhudari, J. Pourzal, R. & Oh, C.-d. (2023). Chemokine Regulation in Temporomandibular Joint Disease: A Comprehensive Review. *Genes*, 14, 408. doi: doi.org/10.3390/genes14020408.
13. Kim, Y.K., Kim, S.G., Kim, B.S., Lee, J.Y., Yun, P.Y., Bae, J.H., Oh, J.S., Ahn, J.M., Kim, J.S., & Lee, S.Y. (2012). Analysis of the cytokine profiles of the synovial fluid in a normal temporomandibular joint: preliminary study. *J Craniomaxillofac Surg*, 40(8), e337-41. doi: 10.1016/j.jcms.2012.02.002.
14. Matsumoto, K., Honda, K., Ohshima, M., Yamaguchi, Y., Nakajima, I., Micke, P., & Otsuka, K. (2006). Cytokine profile in synovial fluid from patients with internal derangement of the temporomandibular joint: a preliminary study. *Dentomaxillofac Radiol*, 35(6), 432-41. doi: 10.1259/dmfr/77288976.
15. Kardel, R., Ulfgren, A.K., Reinholt, F.P., & Holmlund, A. (2003). Inflammatory cell and cytokine patterns in patients with painful clicking and osteoarthritis in the temporomandibular joint. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 32(4), 390-6. doi: 10.1054/ijom.2002.0357. PMID: 14505622.
16. Wake, M., Hamada, Y., Kumagai, K., Tanaka, N., Ikeda, Y., Nakatani, Y., Suzuki, R., & Fukui, N. (2013). Up-regulation of interleukin-6 and vascular endothelial growth factor-A in the synovial fluid of temporomandibular joints affected by synovial chondromatosis. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 51(2), 164-9. doi: 10.1016/j.bjoms.2012.03.004.
17. Neff, A., Mühlberger, G., Karoglan, M., Kolk, A., Mittelmeier, W., Scheruhn, D., & et al. (2004). Stability of osteosyntheses for condylar head fractures in the clinic and biomechanical simulation. *Mund Kiefer Gesichtschir*, 8(2), 63-74. [German]. doi: 10.1007/s10006-004-0529-9.
18. Murakami, K., & Clark, G.T. (1993). Diagnosis of intracapsular pathology associated with temporomandibular joint disorders. *Adv Dent Res*, 7(2), 120-6. doi: 10.1177/08959374930070020201.
19. Kellesarian, S.V., Al-Kheraif, A.A., Vohra, F., Ghanem, A., Malmstrom, H., Romanos, G.E., & Javed, F. (2016). Cytokine profile in the synovial fluid of patients with temporomandibular joint disorders: A systematic review. *Cytokine*, 77, 98-106. doi: 10.1016/j.cyto.2015.11.005.
20. Herr, M.M., Fries, K.M., Upton, L.G., & Edsberg, L.E. (2011). Potential biomarkers of temporomandibular joint disorders. *J. Oral Maxillofac*, 69, 41-47.
21. Wang, Y., Bao, M., Hou, C., Wang, Y., Zheng, L., & Peng, Y. (2021). The Role of TNF- α in the Pathogenesis of Temporomandibular Disorders. *Biol Pharm Bull*, 44(12), 1801-1809. doi: 10.1248/bpb.b21-00154.
22. Movahed, R., & Mercuri, L.G. (2015). Management of temporomandibular joint ankylosis. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*, 27(1), 27-35. doi: 10.1016/j.coms.2014.09.003.