

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
«ІНСТИТУТ СТОМАТОЛОГІЇ ТА ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЕВОЇ ХІРУРГІЇ
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

ВАРЖАПЕТЯН Сурен Діасович

УДК 616-02:614.253.83:616.216-002:616.716.1]-079.4

**ПАТОГЕНЕТИЧНІ ПРИНЦИПИ КЛАСИФІКАЦІЇ
І ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА
ЯТРОГЕНИХ ВЕРХНЬОЩЕЛЕПНИХ СИНУСИТІВ**

14.01.22 - стоматологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Одеса – 2019

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Одеському національному медичному університеті МОЗ України та Державній установі «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України», м. Одеса

Науковий консультант:

доктор медичних наук, професор **Гулюк Анатолій Георгійович**,
Одеський національний медичний університет МОЗ України, кафедра
хірургічної стоматології, завідувач

Офіційні опоненти:

- доктор медичних наук, професор **Рузін Геннадій Петрович**,
Харківський національний медичний університет МОЗ України, кафедра
хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії, професор

- доктор медичних наук, професор **Шувалов Сергій Михайлович**,
Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ
України, кафедра хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії,
завідувач

- доктор медичних наук, професор **Копчак Андрій Володимирович**,
Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ,
Стоматологічний медичний центр, директор

Захист відбудеться 23 грудня 2019 р. об 11.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 41.563.01 в Державній установі «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України» за адресою: 65026, м. Одеса, вул. Рішельєвська, 11.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Державної установи «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України» (65026, м. Одеса, вул. Рішельєвська, 11).

Автореферат розісланий 20 листопада 2019 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради

Г.О. Бабеня

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

В останні роки патологія навколоносових пазух займає одне з перших місць в структурі запальних захворювань (Stenner M., Rudack C., 2014; Vereshchagin M.Yu., Minkin A.U., 2014). Різними формами синуситу страждає від 5,0 до 15,0 % дорослого населення (Mitin Y. et al., 2014; Stenner M., Rudack C., 2014). У загальній кількості запальних захворювань навколоносових пазух частка верхньощелепного синуситу складає 56,0 - 73,0 %, а серед гнійно-запальних процесів щелепно-лищевої ділянки – до 21,3 % (Simuntis R. et al., 2014; Matsumoto Y. et al., 2015). За результатами різних досліджень захворюваність верхньощелепними синуситами щорічно збільшується на 1,5-2,0 %: сумарно, за останні 10 років, захворюваність зросла у 3 рази (Laudien M., 2015).

Верхньощелепним синуситом частіше (72,0 %) хворіють особи у віці від 30 до 50 років, тобто найбільш активна та працездатна частина населення (Шляга И.Д., 2013). Даному віку також відповідають високі показники захворюваності карієсом та звертання населення щодо стоматологічної допомоги (Давыдов Д.В., 2014). До 40,0 % всіх запальних захворювань верхньощелепної пазухи пов'язані з патологією порожнини рота (Lam K. et al., 2015; Morawska-Kochman M. et al., 2017), а більшість з них – з лікарським втручанням (Hernández-Alfaro F. et al., 2008). Захворювання, на розвиток або формування клінічної картини яких вплинули медичні лікувально-діагностичні заходи, в літературі визначаються як ятрогенні (МКБ-10 ВООЗ, Женева, 1995; Янушевич О.О. с соавт., 2016).

Розвиток медичних технологій – одна з причин збільшення числа та частоти ятрогенних хвороб (Arias-Irimia O. et al., 2010; De S. Amorim K. et al., 2015). З модернізацією стоматологічної галузі медицини та впровадженням нових методів діагностики і лікування змінюється звична картина стоматогенних захворювань, бо якісні характеристики локальних та загальних змін організму під час патологічного процесу залежать як від форми хвороби, так і від характеру та обсягу лікарського втручання (Anderson A.C. et al., 2012; Karr R.M., 2014).

Незважаючи на велику поширеність випадків виникнення запалення у верхньощелепної пазухи на тлі стоматологічних маніпуляцій, у практиці майже всі клінічні випадки стоматогенного верхньощелепного синуситу діагностуються як "одонтогенний гайморит" (Пионтковская М.Б., 2013). На необхідність виділення ятрогенних верхньощелепних синуситів як окрему форму захворювання вказують також дані літератури (Мигманова К.Л., 2010). Однак, досі немає основ та встановлених принципів розподілу клінічних форм верхньощелепного синуситу за ятрогенним причинним фактором. В основі дослідження будь якої патології лежить його класифікація, тому систематизація

ятрогенного верхньощелепного синуситу стоматогенного походження як окремої нозології стало підґрунтям наших наукових досліджень. Отримані дані ляжуть в основу подальшого дослідження проблеми ятрогенних верхньощелепних синуситів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота виконана відповідно до науково-дослідних робіт Одеського національного медичного університету: «Удосконалити методи діагностики і лікування ятрогенного гаймориту стоматогенного походження» (№ ДР 0114U007013) та ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України»: «Вивчити дисбіотичні аспекти патогенезу та антидисбіотична профілактика неінфекційних захворювань, включаючи стоматологічні» (НАМН 100.17, № ДР 0117U007012). Здобувач є співвиконавцем окремих фрагментів зазначених тем.

Мета і завдання дослідження. *Метою* дослідження було підвищити ефективність діагностики верхньощелепного синуситу шляхом розробки концепції систематизації ятрогенних верхньощелепних синуситів стоматогенного походження і нової етіо-патогенетичної класифікації.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні *завдання*:

1. Вивчити клінічні та рентгенологічні особливості перебігу ятрогенного верхньощелепного синуситу стоматогенного походження.
2. Виявити відмінності у клініко-рентгенологічній симптоматиці різних форм верхньощелепного синуситу стоматогенного походження в залежності від ятрогенної причини розвитку.
3. Вивчити інформативність двомірного ультразвукового дослідження верхньощелепного синуса при ятрогенному верхньощелепному синуситі стоматогенного походження. Відзначити відмінності в ультразвуковій симптоматиці ятрогенних верхньощелепних синуситів стоматогенного походження в залежності від ятрогенної причини розвитку.
4. Виявити відмінності патоморфологічних змін в мембрані Шнайдера при ятрогенних верхньощелепних синуситах стоматогенного походження в залежності від ятрогенної причини розвитку.
5. Визначити відмінності у стані місцевих імункомпетентних клітин мембрани Шнайдера при ятрогенних верхньощелепних синуситах стоматогенного походження в залежності від ятрогенної причини розвитку.
6. Дослідити патологічні зміни на молекулярному рівні за розподілом глікокон'югатів у структурах мембрани Шнайдера при ятрогенних верхньощелепних синуситах стоматогенного походження в залежності від ятрогенної причини розвитку.

7. Дослідити склад мікрофлори верхньощелепних синусів при ятрогенних верхньощелепних синуситах стоматогенного походження в залежності від причини розвитку.

8. Дати характеристику стану загального імунітету пацієнтів при ятрогенних верхньощелепних синуситах стоматогенного походження в залежності від ятрогенної причини розвитку.

9. Розробити класифікацію ятрогенних форм верхньощелепного синуситу стоматогенного походження на підставі відмінностей етіо-патогенезу.

Об'єкт дослідження – верхньощелепний синусит стоматогенного походження.

Предмет дослідження – особливості етіології та патогенезу верхньощелепного синуситу в залежності від ятрогенної причини розвитку захворювання.

Методи дослідження: клінічні, сонографічні, гістологічні, імуногістохімічні, лектінгістохімічні, мікробіологічні, імунологічні, статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше розроблена концепція систематизації ятрогенних верхньощелепних синуситів стоматогенного походження і запропонована нова етіо-патогенетична класифікація.

Доказано, що характер ятрогенії впливає на патогенез і клінічний перебіг верхньощелепного синуситу. Результати дискримінантного аналізу ($p < 0,0000$) частоти та вираженості клініко-рентгенологічних та морфологічних симптомів вказують на коректність диференціації пацієнтів по групам.

Дана оцінка ефективності клінічних, рентгенологічних та ультразвукових методів обстеження при діагностиці ятрогенних верхньощелепних синуситів та запропонована таблиця первинного обстеження хворого. Встановлена висока (83,3 %) інформативність клініко-рентгенологічних методів обстеження і низька (чутливість 8,3 %) інформативність ультразвукової сонографії у В-режимі щодо виявлення симптомів ятрогенії при верхньощелепних синуситах.

Розширені уявлення про патоморфологічні зміни мембрани Шнайдера в залежності від ятрогенного причинного фактору верхньощелепного синуситу і проведена систематизація цих змін за класифікацією хронічних мукозитів Манассе.

Визначений склад місцевих імунних клітин в інфільтраті мембрани Шнайдера в залежності від ятрогенної причини верхньощелепного синуситу: при змішаній формі ятрогенного верхньощелепного синуситу переважають CD 8+ лімфоцити, при травматичному ятрогенному верхньощелепному синуситі – CD 138+ клітини, при медикаментозному ятрогенному верхньощелепному синуситі – CD 43+, при інфекційно-алергічному ятрогенному

верхньощелепному синуситі – CD 43+ клітини і поліморфно-клітинна інфільтрація з переважанням сегментоядерних лейкоцитів.

Уточнені показники загального імунітету пацієнтів в залежності від ятрогенної причини верхньощелепного синуситу. Встановлено, що концентрація цитотоксичних Т-клітин (CD 3+, CD56+) найвища у крові пацієнтів з медикаментозним ятрогенним верхньощелепним синуситом (5,8 %), що вказує на більшу виразність гострої фази хронічного запалення в пазусі відносно до інших груп; найнижчий показник цитотоксичних Т-клітин (CD 3+, CD56+) – у пацієнтів з інфекційно-алергічним ятрогенним верхньощелепним синуситом, після лікування ускладнень карієсу зубів (3,0 %), $p < 0,05$. Підтверджені слабкі прояви імунної реакції у пацієнтів з медикаментозним ятрогенним верхньощелепним синуситом відносно з іншими ятрогенними групами ($p > 0,05$) і контролем ($p < 0,05$) за низькими показниками середніх циркулюючих імунних комплексів в крові ($82,4 \pm 4,45$ о.о.) та активності циркулюючих імунних клітин ($233,2 \pm 27,5$ о.о.). Встановлено, що при медикаментозному ятрогенному верхньощелепному синуситі в порівнянні з усіма іншими ятрогенними групами більш виражений вторинний тип імунної відповіді: середні значення Ig A ($3,03 \pm 0,21$ г/л) та Ig G ($15,27 \pm 3,47$ г/л) відносно вище; у пацієнтів з травматичним ятрогенним верхньощелепним синуситом виражена первинна сенсibiliзація – найбільше значення Ig E ($226,16 \pm 70,4$ МО/мл, $p < 0,05$); у пацієнтів групи змішаної форми ятрогенного верхньощелепного синуситу значення Ig E у нормі ($32,32 \pm 8,83$ МО/мл, $p < 0,05$).

Вперше вивчена активність мембрани Шнайдера по розподілу гліюкон'югатів у її структурах в залежності від характеру ятрогенного фактору розвитку верхньощелепного синуситу. Виявлено, що у групи контролю та при інфекційно-алергічному ятрогенному верхньощелепному синуситі β -D-галактоза в базальній мембрані відсутня, а при травматичному ятрогенному верхньощелепному синуситі, змішаній формі ятрогенного верхньощелепного синуситу і медикаментозному ятрогенному верхньощелепному синуситі даний вуглеводний залишок присутній в однаковій концентрації ($p_k-u = 0,058$), що вказує на більш глибокі враження слизової оболонки синуса. У миготливих клітинах контрольної групи концентрація вуглеводних залишків сілової кислоти (Neu5Ac α 2-6Gal) (++) вище, ніж в групі травматичного ятрогенного верхньощелепного синуситу ($p_u = 0,66$) і медикаментозного ятрогенного верхньощелепного синуситу ($p_u = 0,88$), що може бути пов'язане із збільшеною протибактеріальною активністю клітин. Насиченість L-фукози як показник місцевої клітинної активності у контролі (+++) вище в порівнянні з групами інфекційно-алергічного ятрогенного верхньощелепного синуситу (+) ($p_u = 0,5$) і медикаментозного ятрогенного верхньощелепного синуситу (+) ($p_u = 0,88$; $p_k-u = 0,73$). У пацієнтів з травматичним ятрогенним верхньощелепним синуситом,

змішаної формою ятрогенного верхньощелепного синуситу і інфекційне-алергічним ятрогенним верхньощелепним синуситом концентрація вуглеводних залишків - N-ацетил-D-галактозаміну (α -NAcDGal) нижче ніж у контролі ($p = 0,02$), що може вказувати на зниження метаболічних процесів в слизовій оболонці.

Уточнено особливості складу мікрофлори верхньощелепних пазух при верхньощелепному синуситі у залежності від ятрогенного причинного фактору. При одонтогенному верхньощелепному синуситі (контроль) превалює грам-негативна флора ($p < 0,05$) забруднених кореневих каналів, грибів немає. При змішаній формі, травматичному та інфекційне-алергічному ятрогенному синуситі превалює сапрофітна грам-позитивна флора порожнини рота ($p < 0,05$); гриби складають 16,7, 25,0 і 20,0 % флори, відповідно. При медикаментозному ятрогенному синуситі домінує грибова флора ($p < 0,05$); при травматичному ятрогенному верхньощелепному синуситі виявляється найбільша різноманітність штамів мікроорганізмів, їх присутність рівномірна.

Досліджені відмінності ультразвукових показників стоматогенних верхньощелепних синуситів у залежності від причинного фактору: у пацієнтів з одонтогенним верхньощелепним синуситом (контроль) домінують ультразвукові критерії гострого серозного запалення: акустична тінь ($72,2 \pm 10,5$ %), однорідна ехоструктура мембрани Шнайдера ($61,1 \pm 11,4$ %), дугоподібний контур задньої стінки синуса ($27,8 \pm 10,5$ %), ($p > 0,05$); у пацієнтів з травматичним ятрогенним верхньощелепним синуситом частіше проявляються ультразвукові критерії або здорового синуса: ізоехогенність мембрани ($57,1 \pm 10,8$ %), однорідна ехоструктура ($52,4 \pm 3,4$ %), акустична тінь в синусі ($52,4 \pm 3,4$ %, $p < 0,05$); або ознаки хронічного серозного запалення: гіперехогенний вміст ($38,1 \pm 10,5$ %), рівномірне потовщення мембрани Шнайдера ($33,3 \pm 10,3$ %), дугоподібна форма контуру задньої стінки синуса ($38,1 \pm 10,5$ %), ($p < 0,05$); у пацієнтів з інфекційне-алергічним ятрогенним верхньощелепним синуситом ультразвукові критерії відповідають хронічному ексудативному (гнійному та серозному) запаленню у стані загострення: слизова оболонка переважно гіперехогенна ($46,7 \pm 12,8$ %), вміст у синусі гіперехогенний ($60,0 \pm 12,6$ %), ($p < 0,05$), гнійний та серозний характер ексудату зустрічається майже однаково часто: рівний контур задньої стінки у $40,0 \pm 12,6$ % пацієнтів, дугоподібний контур – у $53,3 \pm 12,9$ % ($p > 0,05$); при медикаментозному ятрогенному верхньощелепному синуситі переважають ультразвукові критерії хронічного гнійного запалення, однак з боку мембрани Шнайдера превалюють сонографічні ознаки катарального запалення: ехоструктура слизової синуса неоднорідна ($63,6 \pm 14,5$ %), вміст пазухи – гіперехогенний ($72,7 \pm 13,4$ %), ($p < 0,05$), контур задньої стінки синуса прямолінійний ($63,6 \pm 14,5$ %), слизова оболонка ізоехогенна ($63,6 \pm 14,5$ %)

($p < 0,05$) та потовщена рівномірно ($54,5 \pm 15,0 \%$), ($p < 0,05$); при змішаній формі ятрогенного верхньощелепного синуситу частіше визначені ультразвукові показники або здорової пазухи, або хронічного серозного синуситу: ізоехогенна слизова ($38,0 \pm 10,6 \%$), акустична тінь ($47,6 \pm 10,9 \%$), ($p < 0,05$), гіперехогенна слизова ($38,0 \pm 10,6 \%$), гіперехогенні включення ($33,3 \pm 10,3 \%$), рівномірне потовщення мембрани ($74,4 \pm 11,2 \%$), ($p < 0,05$) і дугоподібний контур задньої стінки синусу ($42,9 \pm 12,7 \%$), ($p < 0,05$).

Вперше розроблена етіо-патогенетична класифікація ятрогенних верхньощелепних синуситів стоматогенного походження.

Практичне значення отриманих результатів. В результаті проведеного дослідження отримані нові фундаментальні дані про патогенез хронічних верхньощелепних синуситів, на розвиток або перебіг яких вплинули різні фактори ятрогенного генезу, що дозволить в подальшому провести розробку оптимальних методів їх лікування та профілактики. Виявлено особливості клінічного перебігу, діагностики ятрогенних верхньощелепних синуситів. Розроблена нова етіо-патогенетична класифікація ятрогенних верхньощелепних синуситів стоматогенного походження та оптимізована тактика первинної діагностики (патент України на корисну модель № 136082 від 12.08.2019 р.).

Обґрунтовано застосування ультразвукового методу обстеження хворих з верхньощелепним синуситом при ятрогенному ураженні (патент України на корисну модель № 133484 від 10.04.2019 р.).

Встановлено, що ятрогенні верхньощелепні синусити мають пізню клінічну прояву з фіброзом мембрани Шнайдера, місцевою та загальною сенсibiliзацією (у залежності від причини синусита), тому стоматологічні лікувальні маніпуляції у межах верхньощелепної пазухи повинні проводитися на фоні дослідження пазух та проведення профілактики синуситу. Проведення лікування синуситів повинне проводитися з урахуванням ятрогенної причини синуситу, бо встановлений зв'язок між ним, мікрофлорою, як етіологічним фактором, патогенезом хвороби, що проявляється у морфологічних змінах слизової оболонки синуса та станом загального імунітету пацієнтів.

Встановлені штами мікроорганізмів, що домінують в верхньощелепних пазухах в залежності від ятрогенної природи запалення, що дозволить підвищити якість ранньої емпіричної антибактеріальної терапії.

Розроблені способи місцевої анестезії слизової оболонки у нижньому носовому ході при проведенні пункції верхньощелепного синуситу (патенти України на корисну модель № 136082 від 12.08.2019 р., № 100344 від 27.07.2015 р.).

Розроблені наконечники Мукобіопсон-1, Мукобіопсон-2 для забору матеріалу біопсії слизової оболонки верхньощелепного синусу

кровевідсмоктувачем (патент України на корисну модель №№ 106698, 106699 від 10.05.2016 р.).

Результати клінічного дослідження впроваджені у практичну діяльність та навчальний процес кафедри хірургічної та терапевтичної стоматології ДЗ «ЗМАПО МОЗ України», кафедри терапевтичної та ортопедичної стоматології ЗДМУ; відділення щелепно-лицевої хірургії та хірургічної стоматології КНП «Міська лікарня екстреної та швидкої медичної допомоги Запорізької міської ради», відділення щелепно-лицевої хірургії та хірургічної стоматології ДУ «ІСЦЛХ НАМН» (м. Одеса), відділення щелепно-лицевої хірургії Університетської лікарні № 1 ЕрДМУ (м. Єреван, Вірменія), ННМЦ «Університетська клініка» ЗДМУ, міських стоматологічних поліклінік м. Запоріжжя.

Особистий внесок здобувача. Автор самостійно визначено напрямки роботи, сформульовано мету та завдання досліджень, проведено інформаційно-патентний пошук, відібрана і проаналізована наукова література за темою дисертації, самостійно проведені всі клінічні дослідження, узагальнені та проаналізовані отримані результати, написана та оформлена дисертація, сформульовані основні висновки і положення наукової новизни.

Клінічні дослідження виконані автором спільно з кафедрою хірургічної стоматології ОНМедУ та відділення щелепно-лицевої хірургії та хірургічної стоматології ДУ «ІСЦЛХ НАМН» (Одеса), ультразвукові дослідження – спільно з відділенням променевої діагностики КУ «ОМЦССЗ Запорізької обласної ради», морфологічні, гістохімічні дослідження – спільно з кафедрою гістології Класичного приватного університету (м. Запоріжжя), статистичні дослідження – спільно зі кафедрою медичної біофізики та вищої математики ЗДМУ.

Апробація результатів дисертації. Основні положення і результати дисертаційної роботи представлені і обговорені на міжнародній конференції «Развитие науки в XXI веке» (Харків, 2015), XIII міжнародній науково-практичній конференції «Современные концепции научных исследований» (Москва, Росія, 2015), 78-й підсумковій науково-практичній конференції ДЗ «ЗМАПО МОЗ України» (Запоріжжя, 2017), Всеукраїнській науково-практичній конференції «Морфологічні та біомеханічні аспекти в стоматологічній імплантології» в рамках IV Хортицького стоматологічного форуму (Запоріжжя, 2018), II Всеукраїнській науково-практичній інтернет-конференції з міжнародною участю «Нанотехнології у фармації та медицині» (Харків, 2018), міжнародній науково-практичній конференції «Теоретичні та практичні аспекти розвитку сучасної медицини» (Львів, 2018), науково-практичній конференції з міжнародною участю до 90-річчя від дня заснування ДУ «ІСЦЛХ НАМН» «Досягнення та перспективи розвитку сучасної стоматології» (Одеса, 2018), міжнародній науково-практичній конференції

«Сучасна стоматологія та щелепно-лицева хірургія» (Київ, 2018), VI з'їзді Української асоціації черепно-щелепно-лицевих хірургів (Київ, 2019).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 52 наукових праці, з них 32 статті, з яких 18 статей у наукових фахових виданнях України (6 статей у журналах, включених до Web of Science), 14 статей у наукових виданнях інших країн (5 статей у журналах, включених до Scopus), отримано 7 патентів на корисну модель, 3 огляди літератури (1 у журналі, включеному до Web of Science), 10 тез доповідей на науково-практичних конференціях та з'їзді.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена на 314 сторінках принтерного тексту, складається з вступу, огляду літератури, 7 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури (331 джерело, з них 181 написано латиницею) та додатку. Робота ілюстрована 52 рисунками, містить 52 таблиці.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ

Обґрунтуванням мети дослідження були помітна тенденція до зростання частоти запальних захворювань верхньощелепних синусів на тлі різноманітних стоматологічних втручань, практична відсутність даних щодо вкладу окремих ятрогенних причин в патогенез захворювання та відсутність інформації про особливості етіо-патогенезу клінічних форм ятрогенного верхньощелепного синуситу стоматогенного походження.

Матеріали і методи дослідження. Було обстежено 298 (100,0 %) пацієнтів з одностороннім верхньощелепним синуситом стоматогенного походження. Критерієм виключення були випадки верхньощелепного синуситу не стоматогенного походження (травматичного, риногенного тощо), двостороннє ураження верхньощелепних пазух; при ультразвуковому дослідженні – відсутність (часткова або повна) альвеолярного відростка верхньої щелепи (дна синуса).

До основної групи були включені 250 (83,9 %) пацієнтів, у яких був підтверджений вплив стоматологічних маніпуляцій на розвиток і формування симптомів захворювання – група ятрогенних верхньощелепних синуситів. Остання була розділена на п'ять підгруп: до групи травматичного ятрогенного верхньощелепного синуситу (ТЯВС) увійшли 105 (35,2 %) пацієнтів, у яких захворювання розвинулося на тлі хірургічної травми; до групи інфекційно-алергічного ятрогенного верхньощелепного синуситу (ІАЯВС) увійшли 60 (20,1 %) пацієнтів, превалюючим причинним фактором хвороби яких була періапікальна інфекція зубів після лікування ускладнень карієсу; до групи змішаної форми ятрогенного верхньощелепного синуситу (ЗФЯВС) увійшли 50 (16,8 %) пацієнтів зі стороннім тілом (кореневим герметиком або уламком

кореня зуба) у просвіті синуса; до групи медикаментозного ятрогенного верхньощелепного синуситу (МЯВС) – 24 (8,1 %) особи, у яких синусит розвинувся на фоні хронічного прийому лікарських (гормони, антибіотики) або наркотичних препаратів; до групи імуно-токсичного ятрогенного верхньощелепного синуситу (ІТЯВС) – 11 (3,7 %) досліджуваних із запаленням пазухи після проведення синус-ліфтингу, дентальної імплантації або потрапляння гіпохлориду натрію в синус при хімічній обробці кореневих каналів зубів верхньої щелепи. Контрольну групу дослідження склали 48 (16,1 %) пацієнтів зі стоматогенним верхньощелепним синуситом, що розвинувся внаслідок поширення інфекції з періапикальних хронічних вогнищ зубів верхньої щелепи при відсутності ятрогенії – група одонтогенного синуситу (ОВС).

Пацієнти групи ІТЯВС брали участь тільки в клінічній частині дослідження, що пов'язано з бажанням даного контингенту проходити лікування в амбулаторних умовах. Відмова від госпіталізації більшістю пацієнтів даної групи стали перешкодою для дослідження всіх аспектів, передбачених в рамках даної роботи.

Вибір пацієнтів для проведення різних лабораторних досліджень був випадковим. Дослідження проводилися після інформаційної згоди пацієнтів.

Всі пацієнти проходили клінічно-рентгенологічне обстеження. Рентгенологічне обстеження проводилося з використанням цифрового ортопантомографа (3D Accuitomo, Veraviewepocs LT., Germany), конусно-променевого комп'ютерного томографа ECT-12, EPX (Impla E Woo Technology Co. Ltd., Korea), Planmeca ProMax 3D (Mid Planmeca Oy, Finland); Vatech, Pax-Uni3D (VATECH Co. Ltd, Korea). Розподіл пацієнтів за методами дослідження приведено у таблиці 1.

Таблиця 1

Розподіл пацієнтів за методами дослідження

№ з.п	Метод дослідження	Число пацієнтів	
		abs.	%
Клінічні методи			
2.	Суб'єктивні й об'єктивні	197	66,4
3.	Рентгенологічні (ОПТГ, КПКТ)	197	66,4
4.	Двомірна сонографія (В-режим)	86	28,8
Лабораторні			
5.	Морфологічні	129	43,3
Гістологічний метод		129	43,3
Имуногістохімічний		40	13,4
Лектингістохімічний		129	43,3
6.	Імунологічний	45	15,1
7.	Мікробіологічний	45	15,1
8.	Всього	298	100

Для проведення математичного аналізу результатів клінічного дослідження з метою визначення достовірності їх відмінностей між досліджуваними групами проведена нумерація 21 клініко-рентгенологічної ознаки верхньощелепного синуситу за порядком, а щодо позначення діапазону ступеня вираженості обраних ознак у кожного пацієнта використовували цифрову градацію: 0 – ознака не виявлена, 1 – ознака слабо виражена, 2 – ознака сильно виражена. Для оцінки відмінностей вираженості 21 клініко-рентгенологічного симптому всередині досліджуваних груп нами використаний непараметричний аналог методу дисперсійного однофакторного аналізу для незв'язних вибірок – критерій Н Краскела-Уолліса. Той же метод був застосований для оцінки статистичної значущості відмінностей тяжкості клінічного перебігу (вираженість симптомів – безліч величин) досліджуваних груп синуситу. При аналізі таблиць спряженості, що містять відомості про частоту прояву симптомів в групі синуситу, застосовували критерій χ^2 Пірсона. Оцінку прогностичної цінності систематизації груп проводили за результатами дискримінантного аналізу.

Ультразвукове дослідження верхньощелепних синусів проводили апаратом ACUSON X500 № LAZ1113 (SIEMENS). Для опису запалення в пазусі використані сонографічні параметри патологічних змін в синусі з літератури (Шиленкова В.В., 2008; Fufesan O., 2010). Для оцінки ефективності ультразвукового методу дослідження у виявленні тих чи інших змін слизової оболонки верхньощелепного синуса розраховували його чутливість (Se, sensitivity), специфічність (Sp, specificity) і загальну діагностичну точність (Ac, accuracy). Для статистичного аналізу числових даних ультразвукових критеріїв двомірної сонографії верхньощелепних синусів використовували Z- критерій і критерій Ст'юдента для порівняння частки; метод χ^2 – для порівняння непараметричних величин.

Для вивчення морфологічних особливостей реактивності слизової оболонки верхньощелепного синусу забір біологічного матеріалу проводили інтраопераційно. У гістологічних зрізах визначали висоту епітелію слизової оболонки, абсолютну площу лейко-лімфоцитарних і геморагічних інфільтратів. Оцінювали стан судин мікроциркуляторного русла. Для аналізу процесу волокноутворення в досліджуваних зразках зрізи забарвлювали гематоксиліном Вейгерта за Ван-Гізеном. Для диференціації виявлених змін у слизовій оболонці користувалися патоморфологічною класифікацією Манассе (Лихачев А.Г., 1963). Для оцінки рівня достовірності відмінностей результатів гістологічного дослідження використовували метод Ст'юдента; для порівняння патоморфологічних ознак між групами – метод χ^2 и метод дискримінантного аналізу.

Для дослідження вуглеводного обміну у структурах мембрани Шнайдера лектингістохімічним методом гістологічні препарати обробляли із застосуванням стандартних наборів НПК «Лектинотест» (м. Львів) у розведенні лектину 1 : 50 за рекомендованою методикою (Луцик А.Д., 1989). Специфічність лектинів до термінальних нередукуючих моносахаридних залишків глікокон'югатів дана відповідно до даних літератури (Ященко А.М., 2005). Інтенсивність забарвлення зрізів лектинами оцінювали напівкількісним методом: «+++» – інтенсивна реакція (коричневий колір); «++» – помірна реакція (золотисто-коричневий колір); «+» – слабка реакція (золотисто-жовтий колір); 0 – відсутність реакції. Для статистичного аналізу даних напівкількісного методу були замінені бальними оцінками 3, 2, 1, 0, відповідно. Для статистичного аналізу даних лектингістохімічного дослідження використовували наступні методи: для парних порівнянь результатів основних груп з контролем – непараметричний критерій Манна-Уїтні (р_u); для численного порівняння трьох і більш груп – критерій Краскела-Уолліса (р_{k-u}).

При дослідженні місцевих імунокомпетентних клітин в мембрані Шнайдера використовували імуногістохімічний метод. Демаскування антигенів проводили шляхом нагрівання зрізів в цитратному буфері рН=6,0 на водяній бані протягом 30 хв при температурі 98-99° С. Використовували стрептавідин-біотинову систему візуалізації антитіл LSAB2 (пероксидазна мітка + бензидин) (Lab Vision, USA). Для кількісного і якісного вивчення розподілу клітин в слизовій оболонці верхньощелепної пазухи використовували морфометричну сітку Стефанова С.Б. (1974). Все прописи розчинів взяті з посібників (Струков А.И., 1995). Підраховували кількість CD 8+, CD 68+- клітин в полі зору.

Для виявлення складу мікробної флори максиллярних пазух забір матеріалу проводили зі стінок інтраопераційно. Доставку матеріалу в бактеріологічну лабораторію забезпечували протягом 72 годин у середовищі Еймса (Jiangsu Suyun Medical Materialis Co., Ltd, PRS). Ідентифікацію виділених аеробних культур і грибків проводили з використанням автоматичного бактеріологічного аналізатора "Vitek 2-compact" (bioMérieux, Франція). Токсономію складали відповідно до фенотипічної класифікації, представленої у «Визначнику бактерій Берджи» (Bergey, s Manual of Determinativ Bacteriology) (Сергеев С.В., 2003). Результати дослідження мікрофлори верхньощелепних пазух представлені у вигляді 95 % довірчих інтервалів для часток (СІ – довірчий інтервал). Порівняння частот проводилося за допомогою критерію критерію χ^2 .

Комплексне імунологічне (імуноферментне) дослідження периферичної крові пацієнтів проводили в лабораторії СІНЕВО в м. Запоріжжя імуноферментним методом та методом проточної цитофлуориметрії (для виділення клітинних популяцій лейкоцитів). Для статистичного аналізу даних

загального імунітету використовували метод Ст'юдента и метод χ^2 , мікрофлори пазух – метод Clopper-Pearson и метод χ^2 .

Статистична обробка отриманих даних проводилася з використанням пакету прикладних програм STATISTICA (StatSoft Inc. США, версія 6.0). Дані в таблицях представлені в абсолютних значеннях (abs.) і в частках (%). Для опису частоти зустрічаємості певних клінічних ознак синуситу були обчислені відносні значення P (%) та визначено їх помилки – $P \pm Sp$. У таблицях дані вибірок представлені у вигляді середніх значень і стандартного відхилення ($M \pm m$), медіан та міжквартильного розмаху ($Me[Q1;Q3]$). Результати, отримані для вибірок, апроксимовані на генеральну сукупність за допомогою 95% довірчих інтервалів для часток та середніх (CI). Довірчий інтервал розраховували за методом Вальда або за методом Клоппера. При малих кількостях об'єктів вибірки (n) і значної довірчої ймовірності (p), близьких до 0 або 1, для розрахунку довірчих інтервалів використовували метод Clopper-Pearson.

Результати дослідження та їх обговорення. Встановлено, що у пацієнтів, що звернулися до стоматологічного стаціонару зі верхньощелепним синуситом, лікарські маніпуляції вплинули на розвиток або перебіг захворювання у $75,3 \pm 4,7$ % випадків. У $24,7 \pm 4,6$ % випадків була відсутня ятрогенна причина у розвитку та формуванні синусита ($p < 0,05$).

Основні (опитування, огляд тощо) і допоміжні (ортопантомограма, оглядова рентгенограма та комп'ютерна томограма) клінічні методи обстеження дозволяли виявити 83,3 % «симптомів ятрогенії». Ефективність основних клінічних методів в діагностиці «симптомів запалення» (100,0 %) було вище, ніж допоміжних (18,2 %), а в діагностиці «додаткових» симптомів» факторів ризику – нижче (38,5%) ніж допоміжних (77,0 %).

Середній вік пацієнтів у всіх групах ятрогенного верхньощелепного синуситу був вище, ніж в групі контролю ($35,3 \pm 2,4$ років): в тому числі дана відмінність у пацієнтів групи ТЯВС ($43,8 \pm 14,0$ років), МЯВС ($57,6 \pm 4,5$ років) й ІАЯВС ($40,5 \pm 12,7$ років) з контрольною групою ОВС була достовірною ($p < 0,05$), а у пацієнтів груп ЗФЯВС ($40,2 \pm 14,0$ років) і ІТЯВС ($53,3 \pm 9,5$ років) – недостовірною ($p > 0,05$).

Середній показник "ліжко-день" в 80,0 % ятрогенних груп (крім МЯВС) був нижче, ніж в контролі ($15,6 \pm 6,5$ ліжко-день). У тому числі відмінності показників "ліжко-день" з контролем у пацієнтів груп ТЯВС ($11,9 \pm 6,0$ ліжко-день), МЯВС ($21,6 \pm 4,0$ ліжко-день) й ІАЯВС ($11,6 \pm 6,8$ ліжко-день) були достовірними ($p < 0,05$), а у пацієнтів групи ЗФЯВС ($10,8 \pm 6,0$ ліжко-день) – недостовірними ($p > 0,05$). Пацієнти ІТЯВС воліють перебувати на амбулаторному спостереженні.

Чутливість ультразвукового методу до стороннього тіла в синусі склала 8,3 %, до поліпів – 8,8 %, до кіст – 50,0 %, до ексудації в синусі і потовщення мембрани Шнайдера – 96,8 та 58,9 %, відповідно. Чутливість конусно-променевої комп'ютерної томографії що до наявності ексудату в синусі та потовщення слизової оболонки синуса була 5,5 і 37,5 %, відповідно. Ефективність двомірного ультразвукового дослідження у виявленні рідинного компонента у синусі перевищувала конусно-променеву комп'ютерну томографію в 2,2 рази, або на 60,0 %.

За часткою правильно класифікованих об'єктів через прояву та виразність 21-ї клініко-рентгенологічної ознаки верхньощелепного синуситу була оцінена точність процедури систематизації. Аналіз значень показників загальної статистики Уїлкса (Wilks' Lambda=0,0011047) і критерію Фішера ($F = 32,18$, $p < 0,0000$) дозволив зробити висновок про коректність і високу якість розподілу пацієнтів за ятрогенним чинником у патогенезі стоматогенного верхньощелепного синуситу по групах в запропонованій систематизації. Найбільш інформативними ознаками визначення досліджуваних груп ятрогенного синуситу є ознаки: «сполучення порожнини рота з порожниною носа через дефект альвеолярного відростка верхньої щелепи» (2), «тінь стороннього тіла в альвеолярному відростку» (20), «наявність «причинного» зуба з ознаками лікарського втручання» (12), «тінь стороннього тіла в проекції синуса» (19), «порушення цілісності однієї зі стінок синуса» (10), «збереження контурів лунки видаленого «причинного» зуба з сполученням з гайморовою пазухою на дні» (11), що підтвердило емпіричні результати (табл. 2).

Серед місцевих ознак, що характеризують тяжкість перебігу синуситу (ознаки запалення) різного походження, найбільш цінними є симптоми: «тупий біль в проекції передньої стінки верхньощелепної пазухи» (5), «порушення носового дихання на стороні ураженої пазухи» (6), «біль або дискомфорт в «причинному» зубі» (9), «рівень рідини в верхньощелепному синусі» (18), «відображена (іррадіюючи) біль обличчя на стороні ураженої пазухи» (7) (табл. 3).

З результатів дискримінантного аналізу видно, що запропонований етіо-патогенетичний розподіл симптомів дозволяє правильно визначити ятрогенну групу синуситу у 97,1 % пацієнтів, що свідчить про її високу прогностичну цінність (табл. 3). У групі МЯВС прогнозовані 80 %, у групі ТЯВС – 100,0 % випадків, ІАЯВС – 97,8%: ІТЯВС – 72,7 %. Відсоток правильної класифікації об'єктів є додатковим заходом відмінностей між групами та її можна вважати найбільш підходящою мірою дискримінації.

Таблиця 2

Таблиця дискримінантного аналізу результатів клінічного дослідження

№ ознаки	Wilks' – Lambda	Partial – Lambda	F-remove – (4,148)	p-value	Toler.	1-Toler. – (R-Sqr.)
1	0,001176	0,939528	2,3815	0,054163	0,31001	0,689988
2	0,001295	0,853118	6,3703	0,000093	0,21175	0,788243
3	0,001179	0,936943	2,4901	0,045715	0,21714	0,782852
4	0,001132	0,975684	0,9221	0,452834	0,25957	0,740430
5	0,001271	0,869065	5,5745	0,000330	0,58404	0,415954
6	0,001243	0,888543	4,6412	0,001473	0,62107	0,378924
7	0,001313	0,841466	6,9709	0,000036	0,66930	0,330697
8	0,001118	0,987742	0,4592	0,765598	0,80940	0,190597
9	0,001206	0,915889	3,3979	0,010843	0,63324	0,366759
10	0,001459	0,757181	11,8655	0,000000	0,41054	0,589456
11	0,001417	0,779500	10,4663	0,000000	0,79173	0,208265
12	0,001771	0,623775	22,3163	0,000000	0,58505	0,414948
13	0,001230	0,898316	4,1882	0,003051	0,45944	0,540555
14	0,001236	0,893703	4,4008	0,002168	0,33145	0,668543
15	0,001251	0,883251	4,8907	0,000987	0,31269	0,687304
16	0,001189	0,929011	2,8273	0,026893	0,46080	0,539196
17	0,001138	0,970831	1,1117	0,353273	0,75216	0,247835
18	0,001583	0,697830	16,0215	0,000000	0,61771	0,382283
19	0,017247	0,064051	540,6665	0,000000	0,532630	0,467370
20	0,002172	0,508643	35,7426	0,000000	0,543606	0,456394
21	0,001125	0,982197	0,6706	0,613345	0,863502	0,136498

Таблиця 3

Класифікаційна матриця

Ятрогенні групи	Percent - Correct	МЯВС p=,02890	ЗФЯВС p=,18497	ІАЯВС p=,24855	ІТЯВС p=,06358	ТЯВС p=,47399
МЯВС	80,0000	4	0	1	0	0
ЗФЯВС	100,0000	0	32	0	0	0
ІАЯВС	97,6744	1	0	42	0	0
ІТЯВС	72,7273	1	2	0	8	0
ТЯВС	100,0000	0	0	0	0	82
Total	97,1098	6	34	43	8	82

Таким чином, у групах ятрогенного верхньощелепного синуситу, в основі патогенезу яких лежить інфекційний компонент, більше спільних клінічних симптомів, тому при їх диференціації необхідно враховувати дані анамнезу.

Згідно за даними двомірного ультразвукового дослідження у пацієнтів з одонтогенним верхньощелепним синуситом (контроль) домінують ультразвукові критерії гострого серозного запалення: акустична тінь – у $72,2 \pm 10,5$ %, однорідна ехоструктура мембрани Шнайдера – у $61,1 \pm 11,4$ %, дугоподібний контур задньої стінки синуса – у $27,8 \pm 10,5$ % ($p > 0,05$). Вільна рідина як вміст синуса відзначена у $38,9 \pm 11,5$ % пацієнтів.

У пацієнтів з ТЯВС домінують ультразвукові критерії здорового синуса: ізоехогенність мембрани – у $57,1 \pm 10,8$ % досліджуваних, однорідна ехоструктура – у $52,4 \pm 3,4$ %, акустична тінь в синусі – у $52,4 \pm 3,4$ % ($p < 0,05$); хронічного запалення у синусі: гіперехогенному вмісті (детрит, фібринові тяжі тощо) – у $38,1 \pm 10,5$ % пацієнтів; катарального мукозиту: потовщення мембрани Шнайдера частіше було рівномірним – $33,3 \pm 10,3$ %; серозної ексудації: форма контуру задньої стінки синуса частіше дугоподібна – $38,1 \pm 10,5$ % ($p < 0,05$).

У групи ІАЯВС домінували ультразвукові критерії гнійного мукозиту: слизова оболонка переважно була гіперехогенною – $46,7 \pm 12,8$ % ($p > 0,05$); хронічного запалення у синусі: гіперехогенний вміст – у $60,0 \pm 12,6$ % ($p < 0,05$); гострого серозного випоту у мембрані: ехоструктура частіше однорідна і рівномірне потовщення мембрани Шнайдера – у $53,3 \pm 12,8$ % ($p > 0,05$). Гнійний та серозний характер ексудату зустрічається майже однаково часто: рівний контур задньої стінки був у $40,0 \pm 12,6$ % пацієнтів, дугоподібний контур – у $53,3 \pm 12,9$ % ($p > 0,05$).

При МЯВС переважали ультразвукові критерії хронічного гнійного запалення: неоднорідна ехоструктура слизової синуса – у $63,6 \pm 14,5$ % ($p > 0,05$) випадків, гіперехогенний вміст – у $72,7 \pm 13,4$ % ($p < 0,05$), прямолінійний контур задньої стінки синуса – у $63,6 \pm 14,5$ % ($p < 0,05$). З боку показників реактивності мембрани Шнайдера превалювали ознаки катарального запалення: ізоехогенність – у $63,6 \pm 14,5$ % ($p < 0,05$), рівномірне потовщення слизової синуса – у $54,5 \pm 15,0$ % ($p < 0,05$).

У пацієнтів ЗФЯВС ультразвукові показники частіше відповідали здорової пазусі: ізоехогенна слизова – у $38,0 \pm 10,6$ % ($p > 0,05$) пацієнтів; вміст синуса частіше визначається у вигляді акустичної тіні – у $47,6 \pm 10,9$ % ($p < 0,05$), або хронічного синуситу: гіперехогенна слизова – у $38,0 \pm 10,6$ % ($p > 0,05$), гіперехогенні включення – у $33,3 \pm 10,3$ %). Домінують сонографічні показники серозного запалення: рівномірне потовщення мембрани – у $74,4 \pm 11,2$ % ($p < 0,05$) і дугоподібний контур задньої стінки синусу – $42,9 \pm 12,7$ % ($p < 0,05$).

Морфологічні ознаки хронічного мукозиту нами були виявлені у всіх пацієнтів досліджуваних груп. При ОВС були відзначені морфологічні зміни, що відповідають всім формам хронічного мукозиту за Манассе, крім поліпозної, в інфільтраті виявили колонії збудників. При ТЯВС – всім формам хронічного мукозиту за Манассе крім кістозної: фіброзно-інфільтраційна ($36,8 \pm 6,3\%$), гранулематозна ($31,6 \pm 6,1\%$), фіброзна ($10,5 \pm 4,0\%$) набрякла ($10,5 \pm 4,0\%$) і поліпозна ($10,5 \pm 4,0\%$) ($p > 0,05$). При ІАЯВС патоморфологічні зміни мембрани Шнайдера відповідали тільки гранулематозній ($18,2 \pm 8,2\%$) та фіброзно-інфільтраційній ($81,8 \pm 8,2\%$) ($p < 0,05$) формам хронічного мукозиту за Манассе, виявлені колонії збудників. Найбільш характерні реактивні зміни слизової оболонки верхньощелепної пазухи при МЯВС відповідали фіброзній ($50,0 \pm 14,4\%$), фіброзно-інфільтраційній ($33,3 \pm 13,6\%$), ($p < 0,05$) та гранулематозній ($16,7\%$) формам хронічного мукозиту за Манассе; на відміну від інших груп, виявили міцелій, що обтяжує перебіг хронічного гаймориту. Морфологічні зміни слизової оболонки верхньощелепної пазухи ЗФЯВС відповідали фіброзно-інфільтраційній ($66,7 \pm 9,6\%$), $p < 0,05$, гранулематозній ($25,0 \pm 8,8\%$) і кістозній ($8,3 \pm 5,6\%$) патоморфологічним формам за Манассе.

У групах ОВС (контроль) і ЗФЯВС в складі інфільтрату визначили поодинокі CD 43+ та CD 138+ клітини, що вказує або на ранні стадії запалення, або на слабку вираженість запального процесу. Присутність сегментоядерних нейтрофілів в інфільтраті ЗФЯВС і ІАЯВС вказує на присутність локального інфекційного фактору. У групи ЗФЯВС приєднанню вторинної інфекції сприяє зменшення активності муко-циліарного кліренсу через зникнення цилярного покриву епітелію. У пацієнтів (100,0 %) з ТЯВС в складі інфільтрату численні CD 138+ плазматичні клітини (сіндекан 1) – ознака місцевої гуморальної імунної відповіді (Becattini S., 2016). Наявність еозинофільної інфільтрації в біоптатах пацієнтів з ЗФЯВС і МЯВС вказує на наявність персистуючого алергізуючого фактору. В групах МЯВС і ІАЯВС визначено переважання в інфільтраті численних CD 43+, що є показником сенсibiliзації системи імунної відповіді та вираженості запалення (De Laurentiis A., 2011).

Для груп ятрогенного верхньощелепного синуситу були характерні макрофагально-лімфоцитарна інфільтрація з переважанням CD 8+- лімфоцитів, CD 68+- макрофагів і наявність поодиноких CD56+- натуральних кілерних клітин, що вказує на стан напруги місцевого імунітету та стимуляцію продукції антитіл (Nicholson L.B., 2016).

Частота некрозу ($83,3\%$) та ступінь атрофії епітелію (висота $33,3 \pm 1,54$ мкм) слизової оболонки були вище в групі МЯВС – у пацієнтів, у яких синусит мав тривалий перебіг ($p > 0,05$). Метаплазія в групах дослідження була виявлена майже з однаковою частотою ($p > 0,05$). За показником частоти інтраепітеліальної лімфоцитарної інфільтрації, можна пропустити, що в групі

МЯВС (16,7 %) місцеві протизапальні реакції були виражені відносно слабше, ніж в контролі (55,5 %) $p < 0,05$. Придушення місцевого імунітету в синусі при МЯВС може бути пов'язаний із тривалим прийомом гормональних препаратів. В інших ятрогенних групах значення частоти виявлення інтраепітеліальної лімфоцитарної інфільтрації було близьким до контролю.

У пацієнтів в групах ЗФЯВС (83,3 %), МЯВС (83,3 %) і ТЯВС (63,2%) втрата ціліарного покриву була виявлена частіше, ніж в контрольній групі (21,4 %, $p < 0,05$) і в групі ІАЯВС (18,2 %), що вказує на більш серйозне порушення мукоціліарного дренажу. Гіперплазія була виявлена тільки при ЗФЯВС (25,0 %) і ТЯВС (26,3 %), де в патогенезі синуситу фігурував травматичний компонент ($p > 0,05$).

Розподіл морфологічних ознак в групі ОВС (контроль) статистично ($p < 0,05$) значимо відрізнявся від розподілу в групах з ятрогенним синуситом (табл. 4), що свідчить про диференціально-діагностичну ефективність запропонованого розподілу пацієнтів.

Таблиця 4

Підсумки аналізу дискримінантних функцій

n = 40	Функції дискримінантного аналізу					
	Wilks' Lambda	Partial Lambda	F to remove (4,35)	p-value	Tolerance	1-Tolerance (R-square)
F 1	1,0000	0,499615	8,763474	0,00052	1,000000	0,000..

Експресія β -D-галактози в війчастих клітинах синусів пацієнтів в групах ТЯВС (++), МЯВС (++)*, ІАЯВС (+++)* та ЗФЯВС (++) *була вищою, ніж у контрольній групі (+). У групі пацієнтів ІАЯВС висока експресія β -D-галактози (+++) відзначена на тлі більш виражених симптомів запалення в порівнянні з іншими групами. В келихоподібних клітинах мембрани Шнайдера пацієнтів в групах МЯВС та ЗФЯВС накопичення β -D-галактози було мінімальним (+), що вказує на більш низьку секреторну активність цих клітин. У всіх інших досліджуваних групах насиченість келихоподібних клітин β -D-галактозою було середнім (++)*. В базальній мембрані концентрація залишків β -D-галактози (+) була однаковою при ТЯВС, ЗФЯВС і МЯВС, а при ОВС (контроль) та ІАЯВС в даному шарі β -D-галактоза місцями повністю була відсутня (0) (p -u = 0,058).

Концентрація сіалових кислот підвищується в рідинах організму під час запальних процесів. Зв'язуванню білків з сіаловою кислотою сприяє негативний заряд молекул глікопротеїну. Сіаличні кислоти визначають подовжену форму молекул і, як наслідок, високу в'язкість цих глікопротеїнів в слизових оболонках дихальних шляхів. Це забезпечує захист слизових оболонок від механічного та хімічного пошкодження під час запальних процесів.

Вищеописані зміни цих кислотних сполук використовуються дослідниками як показник активності запального процесу (Nam KY., 2014). У миготливих клітинах контрольної групи концентрація вуглеводних залишків сіалової кислоти (Neu5Acα2-6Gal) (++) була вищою, ніж в групі з ТЯВС ($p = 0,66$) і МЯВС ($p = 0,88$) (+), що може бути пов'язане зі збільшеною протибактеріальною активністю клітин; насиченість L-фукози (+++) – вище в порівнянні з групами ІАЯВС (+) ($p = 0,5$) і МЯВС (+) ($p = 0,88$) ($p\text{-}u = 0,73$), як показник місцевої клітинної активності. Присутність сіалової кислоти (Neu5Acα2-6Gal) в війкових клітинах пацієнтів з ЗФЯВС (+ / ++) і ІАЯВС (++) була майже однаковою ($p = 0,56$).

Залишки D-манози в досліджуваних групах розподілялися з однаковою щільністю ($p\text{-}u = 0,0114$).

Різниця в ступені насиченості структур слизової оболонки верхньощелепних пазух різними вуглеводними залишками в досліджуваних групах наведена в таблиці 5.

Таблиця 5

Показники різниці в ступені фарбування різних структур мембрани Шнайдера

Групи дослідження	Критеріальне значення Краскела-Уолліса: H	p
ОВС (контроль)*	7,82	0,0498*
ТЯВС	3,983	0,2633
ЗФЯВС	6,96	0,07
ІАЯВС	6,770	0,079
МЯВС *	10,41	0,0154*

Примітка. * – достовірність у відмінностях ступеня насиченості вуглеводними залишками в даній групі ($p \leq 0,05$).

З таблиці 5 видно, що статистично достовірні відмінності показників насиченості різних структур слизовій оболонці верхньощелепної синуса вуглеводними залишками спостерігалися при ОВС (контрольна група) ($p=0,0498$) і МЯВС ($p = 0,0154$). У патогенезі цих груп синуситу переважає інфекційний чинник, однак з урахуванням різних умов розвитку хвороби можливо, що причини нерівномірного розподілу вуглеводних залишків будуть різними.

Група ОВС є найбільш «молодою» з вивчених груп: середній вік пацієнтів становить $35,3 \pm 2,4$ року. Можна припустити, що ранній прояв хвороби при ОВС одна з причин відсутності рівноваги між патогеном, запальним вогнищем та місцевими захисними системами макроорганізму. Для пацієнтів групи МЯВС характерно тривалий, безсимптомний, млявий перебіг

синуситу і вираженість місцевого імунodefіциту, тобто можлива недосконалість або декомпенсація захисту, що проявляється дисбалансом розподілу глікокон'югатів. В інших групах різниця в розподілі вуглеводних залишків в структурах мембрани не виражена, що може вказувати на врівноваженість між місцевими імунними процесами і захворюванням.

Ознаки присутності β -D-галактози в базальних клітинах слизової оболонки пацієнтів групи ОВС (контроль), ТЯВС і ЗФЯВС відзначені в невеликій кількості (+). У групі ІАЯВС базальні клітини містили більше (+ / ++)
цього вуглеводного залишку, ніж в попередніх трьох групах (+), але менше, ніж в групі МЯВС (++) (рк-и = 0,9). Відносно висока насиченість шару глибоких клітин глікокон'югатами у пацієнтів МЯВС може бути показником тривалого перебігу хронічного запалення (іноді більше 10 років).

Відмінності в насиченні вуглеводними залишками в нормальних і фіброзно-змінених волокнах власної платівки мембрани Шнайдера достовірно значимі у випадках ТЯВС і МЯВС (р $\leq$ 0,05). Глибина фіброзних змін при одонтогенному синуситі не виражена. При ТЯВС (післяопераційний синусит) супроводжується сильним фіброзом слизової оболонки, що вказує на присутність хронічного запалення при ТЯВС. Млявий хронічний синусит МЯВС також призводить до фіброзу (табл. 6).

Таблиця 6

**Ступінь фарбування нормальних і фіброзно змінених волокон
власної пластинки мембрани Шнайдера**

Групи дослідження	U	p
ОВС (контроль)	1,000000	0,053009
ТЯВС	0,000000	0,019360*
ЗФЯВС	7,000000	0,880933
ІАЯВС	3,000000	0,169203
МЯВС	1,000000	0,048533*

Примітка. * – достовірність у відмінностях ступеня насиченості вуглеводними залишками в даній групі (р $\leq$ 0,05).

У пацієнтів з ТЯВС, ЗФЯВС і ІАЯВС концентрація вуглеводних залишків – N-ацетил-D-галактозаміну (α -NAcDGal) виявилася нижче контролю (рi = 0,02), що може вказувати на зниження метаболічних процесів в слизовій оболонці. Базальна мембрана і волокна слизової оболонки в цих групах практично не містили N-ацетил-D-галактозамін, за винятком області фіброзу, де волокна були золотисто-коричневого кольору (++)
Вуглеводні залишки N-ацетілнейрамінової кислоти (NAcDGlc/Neu) найбільш інтенсивно розподілялися в складі некротичних конгломератів епітелію (+++) і у внутрішньоплазматичних гранулах базальних клітин епітелію слизової

оболонки верхньощелепного синуса у пацієнтів МЯВС. Забарвлення базальної мембрани, волокон і стінок судин власної пластинки була інтенсивною (++) виключно в волокнах фіброзного волокна ($p = 0,04$).

Результати статистичних розрахунків достовірності відмінностей інтенсивності насичення барвником всіх структур слизової оболонки верхньощелепних пазух пацієнтів між ятрогенними групами та контролем наведені в табл. 7.

Таблиця 7

Ступінь достовірності різниці у фарбуванні біоптатів в дослідних групах

Групи дослідження	Критеріальне значення Краскела-Уолліса: Н	р
ОВС (контроль)	3,69	0,59
ТЯВС*	13,94	0,016*
ЗФЯВС	7,5	0,19
ІАЯВС	5,14	0,39
МЯВС	3,30	0,65

Примітка. * – достовірність відмінностей показника з показниками контрольної групи, $p \leq 0,05$.

Як видно з табл. 7, відмінності в експресії вуглеводних залишків з контрольною групою були статистично достовірними в групі ТЯВС ($p = 0,016$). У групах, де у патогенезі захворювання переважаючим фактором є інфекція, відмінності не є достовірними.

В даний час увагу вчених усього світу приваблюють так звані прості цукри: маноза і фукоза, які мають пребіотичні і імуностимулюючі функції. Накопичено багато даних про їхню участь у важливих процесах молекулярного і клітинного розпізнавання, синтезу гормонів і імуноглобулінів (Rudd P.M., 2001). Присутність α -L-фукози ($Fuc\alpha 1-2Ga\beta 1-4Glc$) було інтенсивним (+++) в війчастих клітинах синуса пацієнтів групи ТЯВС, ЗФЯВС і в контрольній групі. Експресія α -L-фукози в групах ІАЯВС і МЯВС була слабкою (+) – низька активність. Базальна мембрана пацієнтів з одонтогенних синуситом (контроль), ТЯВС і ІАЯВС була в рівній мірі насичена (+/++) α -L-фукозою, що перевищувало вміст цього вуглеводного залишку в групах ЗФЯВС і МЯВС (+). Концентрація α -L-фукози (++) як частина внутрішньоклітинних включень базальних клітин ТЯВС і МЯВС та в келихоподібних клітинах пацієнтів ЗФЯВС, була більше ніж у контролю (+), що вказує на зміну властивостей секрету та слизу в цілому ($p_{ku} = 0,49$).

У мікробному пейзажі пацієнтів групи ОВС домінуючим штамом (40,0 %) був виділений тільки в цій групі грам негативний вид бактерій з роду ацінетобактер *Acinetobacter baumannii*. У групі пацієнтів з МЯВС домінуючим

мікроорганізмом був гриб роду *Candida* – *Candida albicans*, який склав 33,3 % мікрофлори. Сумарно з верхньощелепних синусів пацієнтів досліджуваних груп *Staphylococcus aureus* був висіяний частіше за інші мікроорганізми. Цей вид грам позитивного кока становив вагому частину мікробної флори в групах ЗФЯВС (50,0 %) і ІАЯВС (40,0 %), що безпосередньо пов'язані з внутріканальною інфекцією (Javadi N.S., 2014). У мікрофлорі контрольної групи і групи ЗФЯВС грам+ коки склали 50,0 %. У групі ТФЯВС – 41,7 %, МЯВС – всього 16,7 %. У групі пацієнтів ІАЯВС, грам позитивні бактерії склали 80,0 % флори. Отримані нами дані відповідають результатам дослідження каналів зубів, згідно з яким в каналах зубів з ознаками «невдалої» ендодонтичної терапії мікробіоти на 80,0 % складаються з грам позитивних мікроорганізмів (Pinheiro E.T., 2003).

Досліджувані групи відрізнялися не тільки частотою виявлення окремих штамів, а й складом виділеного мікробіоту. Так, *Acinetobacter baumannii* (40,0 %) і *Staphylococcus haemolyticus* (10,0 %) були виявлені тільки в синусах пацієнтів контрольної групи. *Streptococcus pluraminalium*, *Klebsiella oxytoca*, *Escherichia coli* і *Cryptococcus laurentii* (8,3 %) – тільки в синусах пацієнтів групи ТЯВС. *Streptococcus pneumoniae* (20,0 %) і *Moraxella catarrhalis* (16,7 %) – тільки у пацієнтів групи ІАЯВС; *Nemophilus influenza* (16,7 %) – тільки у пацієнтів ЗФЯВС; *Candida kruzei* (16,7 %) – у МЯВС (1). В контрольній групі ОВС (5 видів бактерій) штам *Ac. baumannii* (40,0 %) склав більшу частину мікрофлори та перевищував кількість інших видів у групі: *Staphylococcus aureus* (20,0 %), *Staphylococcus epidermidis* (20,0 %), *Staphylococcus haemolyticus* (10,0 %), *Pseudomonas aeruginosa* (10,0 %) в групі було недостовірною ($p > 0,05$).

В літературі наведені результати імуногістохімічного аналізу, які показують, що у пацієнтів з хронічним синуситом, асоційованим з кандидозною інфекцією, пригнічення місцевого імунітету відзначається в 92,0 % випадків, а загальна алергізація організму може бути викликана власними антигенами міцелію гриба (Мужичкова А.В., 2011). З верхньощелепних синусів пацієнтів групи МЯВС гриби склали 50,0 % флори. Гриб *Candida albicans* (33,3%) був найбільш часто виявленим мікроорганізмом ($p > 0,05$). У ЗФЯВС? як і в групі ІАЯВС, основну частину мікрофлори склав *Staphylococcus aureus* (50,0 %, $p > 0,05$).

Представників грам- флори в синусах пацієнтів групи ІАЯВС ми не виявили, на відміну від контролю, де 50,0 % ($n = 5$) висіяних штамів виявилися грам- палички ($p = 0,0161$). Як було сказано вище, для первинної внутрішньоканальної інфекції зубів характерні грам негативні бактерії (Erkan M., 2004), а грам позитивна флора, за даними дослідників, проникає з ротової порожнини в результаті реінфекції при проведенні ендодонтичних маніпуляцій (Akhlaghi F., 2015).

Інтерес викликає присутність та однакова частка (33,3 %) грам негативних мікроорганізмів, більше характерних для кореневих каналів до стоматологічного ендодонтичного та хірургічного втручання, в групах ТЯВС, ЗФЯВС і МЯВС ($p > 0,05$), в ІАЯВС – 20,0 %.

За поширенням грибів в синусі можна попередньо скласти уяву про захисні можливості місцевого імунітету (Niranjan K.C., 2016). У всіх ятрогенних групах відзначено присутність грибів. В тому числі, в групах ТФЯВС і ЗФВС гриби були виявлені в 20,0 % та 14,3 % синусів відповідно, що склало 16,7 % мікрофлори зазначених груп. У групі ІАЯВС гриби були виявлені в 25,0 % синусів, склавши 20,0 % флори (рис. 1).

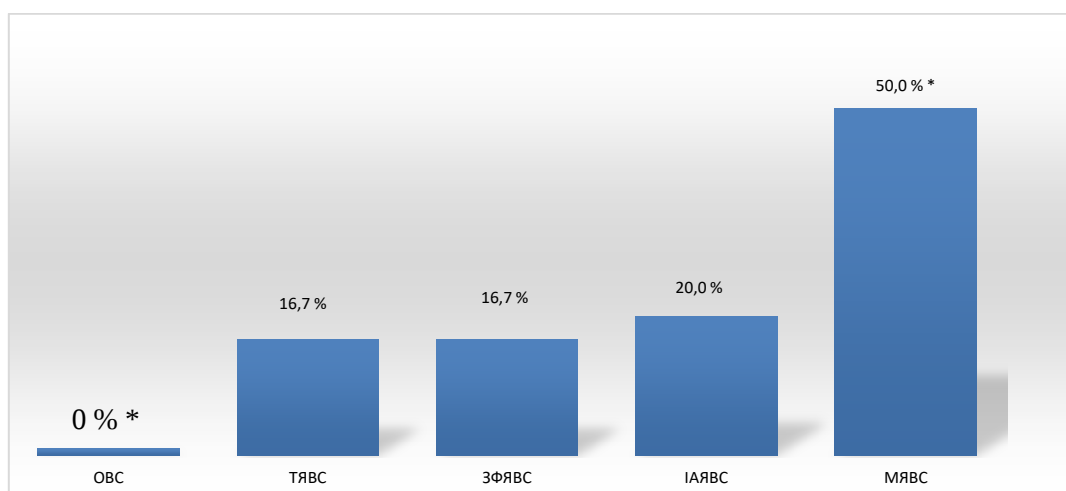


Рис. 1. Частка грибів в мікрофлорі досліджуваних груп (* відзначені показники з достовірністю відмінностей, $p < 0,05$).

З рис. 1 видно, що у пацієнтів групи МЯВС гриби склали 50,0 % мікрофлори, а в контрольній групі зростання гриба не виявлено ($p = 0,005$).

У проведеному дослідженні найвищий показник обсіменіння у виділених штамів був 10^7 КУО/тампон, який максимально часто був виявлений в групі ТЯВС – у 50,0 % мікроорганізмів. Високий показник обсіменіння в даній групі може бути пов'язаний з наявністю співустя між пазухою та порожниною рота, але вільний вихід ексудату з пазухи сприяє стиханню симптомів гострого запалення, тому при ТЯВС клінічний перебіг запалення у синусі більш сприятливий, ніж при інших клінічних формах.

Т-клітини, що в основному беруть участь в захисті організму від вірусних, мікобактеріальних і грибкових інфекцій, мають також важливу роль в адаптивній імунній відповіді та беруть активну участь в рекрутуванні і активації В-клітин, забезпечуючи стимуляцію продукції антитіл (Nicholson L.B., 2016). Збільшення відносної кількості Т-лімфоцитів відбувається при бактеріальних інфекціях на початку хвороби або при загостренні хронічних захворювань (Wu Yi-Mi., 2009). Найвищі концентрації цитотоксичних Т-клітин

(CD 3+, CD56+) були у крові пацієнтів з МЯВС (5,8 %), найнижчі – з ІАЯВС (3,0 %), $p < 0,05$. Значення вмісту цитотоксичних клітин (CD 3+, CD 56+) в крові пацієнтів групи ЗФЯВС (4,0 %) були достовірно відмінні ($p < 0,05$) з показником ТЯВС (4,5 %) і ІАЯВС (3,0 %). Так само відзначена достовірність між відмінностями середніх значень змісту (CD3+, CD56+)-клітин в крові пацієнтів з ТЯВС (4,5 %) і пацієнтів з МЯВС (5,8%), $p < 0,05$. Згідно із результатом χ^2 , відмінності між середніми значеннями цитотоксичних клітин (CD 3+, CD 56+) групи ОВС (контроль) (3,3 %) були достовірні з групами ТЯВС (4,5 %), МЯВС (5,8 %), ІАЯВС (3,0 %), $p < 0,05$ (рис. 2).



Рис. 2. Середнє значення цитотоксичних клітин в крові рпцієнтів різних груп дослідження, %.

При цьому треба зазначити, що у пацієнтів з ТЯВС і МЯВС відносний показник цитотоксичних клітин був вище контролю, а з ІАЯВС – нижче, що вказує на менш бактеріальне забруднення. Значення інших наведених субпопуляцій лімфоцитів були близькі в порівнюваних групах, а слабо виражені відмінності між ними – недостовірні ($p > 0,05$). За показниками цитотоксичних клітин (CD 3+, CD56+) можна вважати, що на імунному рівні гостра фаза запалення в групах ТЯВС і МЯВС на момент госпіталізації була сильніше виражена (Wilson R., 2013).

Найбільш високі значення цитотоксичних клітин (5,8 %) в групі МЯВС вказує на більшу вираженість ознак загострення хронічного запального процесу в пазусі відносно до інших груп. Крім цього, середні циркулюючі імунні комплекси в крові пацієнтів з МЯВС ($82,4 \pm 4,45$ о.о.) були нижче, ніж в інших групах ятрогенного синуситу ($p > 0,05$) та достовірно нижче, ніж у контролі ($93,9 \pm 1,82$ о.о., $p < 0,05$), що підтверджує відносно слабкі прояви імунної реакції при МЯВС.

Низькі середні значення даних цитотоксичних клітин (3,3 %) в групі контролю (ОВС) може бути пов'язаним з меншою активністю запального процесу в синусі та з раннім проявом синуситу (наймолодший вік пацієнтів), що відповідає результатам клінічного і морфологічного дослідження.

Різниця середніх значень показників функціональної активності імунних клітин у всіх досліджуваних групах були недостовірними. У всіх групах, крім МЯВС, значення були майже однаковими. Середнє значення індукованої активності імунних клітин в групі МЯВС було набагато нижче в порівнянні з іншими досліджуваними групами: $233,2 \pm 27,5$ о.о. проти $280,7 \pm 15,11$ о.о. – в контролі, $264,5 \pm 10,65$ о.о. – в групі ЗФЯВС та $266,7 \pm 11,12$ о.о. – в групах ТЯВС і ІАЯВС ($p > 0,05$).

Аналіз стану гуморального імунітету при МЯВС в порівнянні з іншими досліджуваними групами, вказує на недостовірно високі середні значення Ig A ($3,03 \pm 0,21$ г/л) та Ig G ($15,27 \pm 3,47$ г/л) в порівнянні з усіма іншими групами і достовірно з групою ЗФЯВС, де значення Ig A та Ig G склали $2,19 \pm 0,14$ г/л і $9,14 \pm 0,6$ г/л відповідно ($p < 0,05$).

У нашому дослідженні найбільше значення Ig E відзначили в групі з ТЯВС ($226,16 \pm 70,4$ МО/мл), що, можливо, пов'язано з вираженою первинною сенсibiliзацією та вираженою бактеріальною забрудненістю. Значення Ig E в групі ЗФЯВС становило $32,32 \pm 8,83$ МО/мл, що вірогідно менше, ніж у попередній групі ($p < 0,05$). Другий за величиною показник Ig E був в ІАЯВС ($173,38 \pm 76,71$ МО/мл), $p > 0,05$. При одонтогенному синуситі (контроль) концентрація сироваткового Ig E складала $136,95 \pm 71,48$ МО/мл ($p > 0,05$), при МЯВС – $85,26 \pm 58,49$ МО/мл ($p > 0,05$).

Середнє значення середніх ЦІК у групі ОВС незначно перевищувало норму (60,0-90,0 о.о.) і складало $93,9 \pm 1,8$ о.о. Середнє значення дрібних ЦІК не мало достовірних відмінностей від норми ($176,3 \pm 1,4$ о.о. проти 160,0 о.о. відповідно).

При ТЯВС середнє значення дрібних ЦІК складало $170,2 \pm 4,23$ о.о. При ІАЯВС дрібні ЦІК – в 1,06 разів вище. При МЯВС спостерігали підвищення середніх значень дрібних ЦІК до $175,60 \pm 2,66$ о.о. Середні ЦІК знаходилися в межах норми.

Достовірність відмінностей відзначили в значеннях середніх циркулюючих імунних комплексів в крові пацієнтів в групі ОВС ($93,9 \pm 1,82$ о.о.) і в групі МЯВС ($82,4 \pm 4,45$ о.о.) ($p < 0,05$). Найбільший патологічний потенціал притаманний розчинним імунним комплексам середнього розміру, що утворені з невеликим надлишком антигену, здатним активувати комплемент. Виявлене збільшення рівня циркулюючих імунних комплексів малих і середніх розмірів в сироватці може свідчити про схильність цієї категорії пацієнтів до розвитку імунопатологічних реакцій (Скибо Ю.В., 2013).

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено патогенетично обґрунтоване вирішення важливої проблеми стоматології, пов'язаної з підвищенням ефективності діагностики верхньощелепного синуситу шляхом розробки концепції систематизації ятрогенних верхньощелепних синуситів стоматогенного походження і нової етіо-патогенетичної класифікації.

1. В умовах стоматологічного стаціонару у $75,3 \pm 4,7$ % пацієнтів зі стоматогенним верхньощелепним синуситом в патогенезі хвороби визначається ятрогенний фактор. Частка пацієнтів з одонтогенним верхньощелепним синуситом складає $24,7 \pm 4,6$ %, що майже у 3 рази менше ($p < 0,05$).

2. Основні (опитування, огляд, тощо) та допоміжні (конусно-променева комп'ютерна томографія) клінічні методи обстеження дозволяють виявити по 83,3 % різних «симптомів ятрогенії», тому треба сумісне їх застосування. Для оцінки важкості перебігу ятрогенного верхньощелепного синуситу найбільш ефективні основні клінічні методи дослідження, що дозволяють виявити 100,0 % «симптомів запалення»; допоміжними клінічними методами дослідження – лише 18,2 %.

3. Доведено, що двомірна сонографія не може бути застосована як альтернатива комп'ютерної томографії при діагностиці ятрогенних верхньощелепних синуситів через низьку чутливість щодо сторонніх тіл, поліпів та кіст в синусі (8,3 %, 8,8 % та 50,0 %, відповідно). Доцільно використання двомірної сонографії як доповнення до конусно-променевої комп'ютерної томографії для визначення фази запального процесу у синусі, бо чутливість двомірної сонографії щодо ексудації та потовщення мембрани Шнайдера значно вище (96,8 % та 58,9 % відповідно) ніж чутливість конусно-променевої комп'ютерної томографії (5,5 та 37,5 % відповідно).

4. Характер ятрогенії формує ультразвукову картину верхньощелепного синуситу. При одонтогенному верхньощелепному синуситі (контроль) в порівнянні з іншими групами виражені критерії гострого серозного запалення без ексудації. При медикаментозному ятрогенному верхньощелепному синуситі більш виражені критерії хронічного гнійного синуситу без ознак значних якісних змін мембрани Шнайдера; при інфекційно-алергічному ятрогенному верхньощелепному синуситі були найбільш виражені сонографічні критерії загострення хронічного гнійного синуситу, склероза мембрани Шнайдера і вираженої ексудації у синусі; при травматичному ятрогенному верхньощелепному синуситі на відміну від інших груп показник набряку мембрани Шнайдера був найрідшим, у половини обстежених була сонографічна картина катарального (серозного) запалення у синусі, у іншій частини пацієнтів була виявлена картина здорової пазухи без ознак

патологічних змін; у групі змішаної форми ятрогенного верхньощелепного синуситу найбільш відносне число пазух з ознаками катарального мукозиту.

5. Характер ятрогенії впливає на якісні зміни (патоморфологічні показники) у мембрані Шнайдера. У пацієнтів групі медикаментозного верхньощелепного синуситу, у яких в патогенезі хвороби крім, домінування інфекційного фактору, відзначено тривалий перебіг частота некрозу (83,3%) та ступінь атрофії епітелію (висота $33,3 \pm 1,54$ мкм) слизової оболонки були вище ($p > 0,05$), місцеві протизапальні реакції були виражені відносно слабше ніж в контролі, на що вказує частота інтраепітеліальної лімфоцитарної інфільтрації: 16,7 % проти 55,5 % ($p < 0,05$). В групах змішаної форми (83,3 %), медикаментозного (83,3 %) і травматичного (63,2 %) ятрогенного верхньощелепного синуситу порушення мукоцільярного дренажу більш серйозне ніж у контрольній групі (21,4 %), $p < 0,05$ і в групі з ІАЯВС (18,2 %) на що вказує порушення цільярного покриву. Гіперплазія була виявлена тільки при змішаній формі (25,0 %) і травматичному (26,3 %) ятрогенному синуситі, де в патогенезі хвороби фігурував травматичний компонент ($p > 0,05$). Розподіл морфологічних ознак в групі одонтогенного верхньощелепного синуситу (контроль) статистично значимо відрізняється від розподілу в групах з синуситом ятрогенної етіології ($p < 0,05$).

6. Характер ятрогенії впливає на склад клітинного складу в інфільтраті власної пластинки мембрани Шнайдера при верхньощелепному синуситі. При одонтогенному верхньощелепному синуситі (контроль) в інфільтраті переважають CD 68+-макрофаги ($21,5 \pm 0,4$ %), що вказує на вираженість імунної відповіді, поодинокі CD 56+ цитотоксичні лімфоцити, у незначній кількості CD 43+-комплекси та CD 138+-клітини; при травматичному ятрогенному верхньощелепному синуситі переважають CD 138+ клітини (100,0 %), що вказує на вираженість місцевої гуморальної імунної відповіді; при інфекційно-алергічному ятрогенному верхньощелепному синуситі визначена поліморфно-клітинна інфільтрація з переважанням сегментоядерних лейкоцитів як відповідь на вираженість локального інфекційного фактору і численні CD 43+- клітини (до 20 клітин на умовній одиниці площі) – показник сенсibilізації системи імунної відповіді. Переважання еозинофільної інфільтрації при медикаментозному ятрогенному верхньощелепному синуситі (16,0 %), та при змішаній формі ятрогенного верхньощелепного синуситу (25,0%) вказує на присутність персистуючого алергізуючого фактору.

7. Функціональна активність клітинних структур мембрани Шнайдера залежність від характеру ятрогенної причини верхньощелепного синуситу, що визначається показниками вуглеводного обміну. Достовірна різниця в інтенсивності присутності вуглеводних залишків у структурах мембрани Шнайдера між групами травматичного ятрогенного верхньощелепного

синуситу, медикаментозного ятрогенного верхньощелепного синуситу з одонтогенним верхньощелепним синуситом ($p < 0,05$); відмінності між групами в основі патогенезу яких лежить інфекційний чинник: інфекційно-алергічним ятрогенним верхньощелепним синуситом, змішаною формою ятрогенного верхньощелепного синуситу і одонтогенним верхньощелепним синуситом, не є достовірними ($p > 0,05$); достовірно значимі відмінності між насиченням вуглеводними залишками нормальних і фіброзно змінених волокнах власної платівки мембрани Шнайдера в групах пацієнтів з травматичного ятрогенного верхньощелепного синуситу ($p = 0,019$) та медикаментозного ятрогенного верхньощелепного синуситу ($p = 0,048$); статистично достовірні відмінності показників насиченості вуглеводними залишками між різними структурами мембрани Шнайдера в групі контролю (одонтогенний верхньощелепний синусит), де пацієнти найменшого віку з медикаментозним ятрогенним верхньощелепним синуситом з тривалим перебігом синуситу, де пацієнти найстаршого віку ($p = 0,0154$).

8. Ступень забрудненості верхньощелепних синусів аеробними бактеріями поширюється на тлі лікарських втручань, їх видової склад залежить від ятрогенної причини верхньощелепного синуситу. Відносне число синусів з присутністю аеробної флори було мінімальним в групі одонтогенного верхньощелепного синуситу (контроль) – у 61,5 % синусів, що достовірно менше ніж у групи інфекційно-алергічного ятрогенного верхньощелепного синуситу – 100,0 % ($p = 0,044$), медикаментозного ятрогенного верхньощелепного синуситу та змішаній форми ятрогенного верхньощелепного синуситу – 71,4 % і травматичного ятрогенного верхньощелепного синуситу – 80,0 % ($p > 0,05$). При одонтогенному верхньощелепному синуситі (контроль) превалує грам-негативний штам *Acinetobacter baumannii* (40,0 %), $p < 0,05$, що характерно для забруднених кореневих каналів, грибів немає. При змішаній форми ятрогенного верхньощелепного синуситу, травматичному ятрогенному верхньощелепному синуситі та інфекційно-алергічному ятрогенному верхньощелепному синуситі превалує сапрофітна грам-позитивна флора порожнини рота: 50,0 , 41,7 і 80,0 %, відповідно; гриби складають 16,7, 25,0 і 20,0 %, відповідно. При медикаментозному ятрогенному верхньощелепному синуситі домінує грибкова флора (50,0 %), що є характерно для умов місцевого імунodefіциту.

9. Ятрогенна причина верхньощелепного синуситу впливає на ступень вираженості гострої фази запалення і показники загальної імунної відповіді. В групі медикаментозного ятрогенного верхньощелепного синуситу відносно більш виражене загострення хронічного запального процесу, на що вказують найбільш високі значення цитотоксичних клітин (5,8 %), та слабкі прояви загальної імунної реакції: середні циркулюючі імунні комплекси в крові

пацієнтів медикаментозним ятрогенним синуситом ($82,4 \pm 4,45$ о.о.) нижче, ніж в інших групах ятрогенного синуситу ($p > 0,05$) та контролі ($93,9 \pm 1,82$ о.о.), $p < 0,05$; більш виражена вторинна імунна відповідь, напруженість імунітету і порушення механізму місцевого захисту: на це вказує високі середні значення IgA ($3,03 \pm 0,21$ г/л) та Ig G ($15,27 \pm 3,47$ г/л) ($p > 0,05$). Відносно слабка активність запального процесу в синусі в групі контролю (низькі середні значення даних цитотоксичних клітин – 3,3%). В групі травматичного ятрогенного верхньощелепного синуситу виражена первинна сенсibiliзація – найбільше значення Ig E ($226,16 \pm 70,4$ МО/мл).

10. 10. Характер ятрогенії формує патогенез та клінічний перебіг ятрогенного верхньощелепного синуситу. Дискримінантний аналіз гістологічного дослідження у п'яти групах вказує на статистичну достовірність відмінностей в розподілі типових восьми патоморфологічних ознак ($N = 40$) у пацієнтів з різними ятрогенними причинами синуситу ($p < 0,05$; Wilks' Lambda – 1,0000). Згідно зі методом χ^2 відмінності між середніми значеннями цитотоксичних клітин (CD 3+, CD 56+) у крові пацієнтів контролю (3,3%) та групами травматичного ятрогенного верхньощелепного синуситу (4,5 %), МЯВС (5,8 %), інфекційно-алергічного ятрогенного верхньощелепного синуситу (3,0 %) достовірні ($p < 0,05$). Згідно із результатами дискримінантного аналізу показників клінічного дослідження, групування пацієнтів за ятрогенному фактору має високу прогностичну цінність (97,1%): в групі медикаментозного ятрогенного верхньощелепного синуситу точно прогнозовано 80,0 % випадків, в групах травматичного ятрогенного верхньощелепного синуситу і змішаної форми ятрогенного верхньощелепного синуситу – 100,0 %; в групі інфекційно-алергічного ятрогенного верхньощелепного синуситу – 97,8 %; в групі імунно-токсичного ятрогенного верхньощелепного синуситу – 72,7 %.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Підрозділ пацієнтів із стоматогенним синуситом на групи в залежності від ятрогенної причини дає можливість правильно і точно встановити причинно-наслідкові зв'язки розвитку захворювання, що лежить в основі лікування, розробок методів патогенетичної терапії і профілактики ятрогенних синуситів.

2. Пацієнти після лікування зубів верхньої щелепи, що межують з дном верхньощелепного синуса, або після хірургічних маніпуляцій на альвеолярному відростку повинні перебувати на диспансерному спостереженні з метою своєчасного виявлення ятрогенного синуситу.

3. Застосування запропонованої моделі первинного огляду пацієнтів (патент № 136082 від 12.08.2019 р.) з верхньощелепними синуситами в повсякденній практиці полегшить процес зіставлення даних анамнезу і клінічних даних, що дозволить прискорити процедуру первинної діагностики та диференціальної діагностики ятрогенного верхньощелепного синуситу.

4. Діагностика і диференціація імунно-токсичної та медикаментозної форм ятрогенного верхньощелепного синуситу можлива тільки з урахуванням даних анамнезу.

5. Для виявлення рідинного компонента (ексудація) і вираженості потовщення (склероз) всередині слизової оболонки верхньощелепного синусу доцільно використання ультразвукового методу в В-режимі як доповнення конусно-променевої комп'ютерної томографії.

6. Ятрогенні верхньощелепні синусити, що виявлені вперше у здоровому пазусі, можна визначити як первинний ятрогенний синусит; після медичних маніпуляцій зміни перебігу вже існуючого хронічного запалення в пазусі можна визначити як вторинний ятрогенний синусит.

7. Для використання в практиці пропонується нова етіо-патогенетична класифікація ятрогенного верхньощелепного синуситу стоматогенного походження:

- Травматична форма
- Медикаментозна форма
- Імунно-токсична форма
- Інфекційно-алергічна форма
- Змішана форма
- Комбінована форма

Клінічні варіанти перебігу різних форм ятрогенного верхньощелепного синуситу:

- *Травматична форма ятрогенного верхньощелепного синуситу:*

- З ороантральним співустьям
- Без ороантрального співустья

- *Медикаментозна форма ятрогенного верхньощелепного синуситу:*

- Дисбіоз синусу
- Грибковий синусит (міцетома, аспергільоз та ін).
- Холестеатома синусу

- *Імунно-токсична форма ятрогенного верхньощелепного синуситу:*

- Постімплантаційний верхньощелепний синдром
- Імунний конфлікт
- Токсичний ятрогенний синусит

▪ *Інфекційно-алергічна форма ятрогенного верхньощелепного синуситу:*

- Інфекційний ятрогенний синусит
- Алергічний ятрогенний синусит
- *Змішана форма ятрогенного верхньощелепного синуситу:*
- Стороннє тіло в просвіті синуса
- *Комбіновані форми ятрогенного верхньощелепного синуситу.*

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Гулюк А.Г. Ятрогенные осложнения в практике хирурга-стоматолога на примере верхнечелюстных синуситов. / А.Г. Гулюк, С.Д. Варжапетян, А.Э. Тащян // Вісник стоматології. – 2015. – № 2. – С. 43-52. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних написанні статті.*
2. Варжапетян С.Д. Обоснование выбора методов первичного обследования пациентов с ятрогенным верхнечелюстным синуситом. / С.Д. Варжапетян // Вопросы теоретической и клинической медицины (Вірменія). – 2015. – Т.18, № 2 (98). – С. 43-48.
3. Гулюк А.Г. Обоснование классификации ятрогенных верхнечелюстных синуситов стоматогенного происхождения. / А.Г. Гулюк, С.Д. Варжапетян // Інновації в стоматології. – 2015. – № 2. – С. 27-38. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних написанні статті.*
4. Варжапетян С.Д. Попытка систематизации различных форм ятрогенных верхнечелюстных синуситов. / С.Д. Варжапетян. // Scientific Journal «ScienceRise: Medical Science». – 2015. – №7/4 (12). – С. 39-45.
5. Варжапетян С.Д. Класифікація ятрогенних верхньощелепних синуситів стоматогенного походження. / С.Д. Варжапетян, А.Г. Гулюк. // Новини стоматології. – 2015. – № 3. – С 48-54. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних написанні статті.*
6. Варжапетян С.Д. Клинико-рентгенологическая симптоматика травматической формы ятрогенного верхнечелюстного синусита стоматогенного происхождения / С.Д. Варжапетян. // Вісник стоматології. – 2015. – № 4. – С. 47-52. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних написанні статті.*
7. Варжапетян С.Д. Инфекционно-аллергический ятрогенный верхнечелюстной синусит (клинико-рентгенологические параллели) / С.Д. Варжапетян. // Вопросы теоретической и практической медицины (Вірменія). – 2015. – № 6, Т. 18. – С. 54-59.
8. Варжапетян С.Д. Смешанная форма ятрогенного верхнечелюстного синусита (клинико-рентгенологические параллели) / С.Д. Варжапетян. //

Scientific Journal «ScienceRise: Medical Science». – 2015. – № 12/3 (17). – С. 91-95.

9. Варжапетян С.Д. Ультразвуковая диагностика травматической формы ятрогенного верхнечелюстного синусита стоматогенного происхождения / С.Д. Варжапетян // Scientific Journal «ScienceRise: Medical Science». – 2015.- 5(1). – С. 4-8.

10. Варжапетян С.Д. Оценка диагностической эффективности новой классификации ятрогенного верхнечелюстного синусита / С.Д. Варжапетян // Інновації в стоматології. – 2016. – № 1 – С. 7-14.

11. Варжапетян С.Д. Целесообразность применения ультразвукового метода обследования верхнечелюстных пазух при ятрогенном верхнечелюстном синусите / С.Д. Варжапетян // Запорожский медицинский журнал. – 2016. – № 2 (95). – С. 70-77.

12. Варжапетян С.Д. Клинико-рентгенологические параллели некоторых форм ятрогенного верхнечелюстного синусита / С.Д. Варжапетян // Wschodnieuropejske Czasopismo Naukowe (Easte European Scientific Journal) (Польша). – 2016. – № 1 (5). – С. 72-78.

13. Варжапетян С.Д. Ятрогенная и одонтогенная формы стоматогенного верхнечелюстного синусита. Ультразвуковая характеристика / С.Д. Варжапетян // Wschodnieuropejske Czasopismo Naukowe (Easte European Scientific Journal). – 2016. – № 9. – С. 51-56.

14. Варжапетян С.Д. Ультразвуковая дифференциальная диагностика различных форм стоматогенного верхнечелюстного синусита / С.Д. Варжапетян // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2016. – №2 (21). – С. 85-90.

15. Варжапетян С.Д. Повышение качества аппаратной диагностики состояния слизистой оболочки верхнечелюстных пазух при ятрогенном верхнечелюстном синусите / С.Д. Варжапетян, М.Ю. Григорьева // Вісник стоматології. – 2016. – № 2. – С. 32-36. *Участь здобувача полягає у проведенні клініко-лабораторних досліджень, аналізі отриманих даних написанні статті.*

16. Варжапетян С.Д. Ультразвуковая характеристика инфекционно-аллергической формы ятрогенного верхнечелюстного синусита / С.Д. Варжапетян // Новини стоматології. – 2016. – № 3 (88). – С. 18-22.

17. Варжапетян С.Д. Изучение состояния реактивности мембраны Шнайдера при некоторых формах стоматогенного верхнечелюстного синусита / С.Д. Варжапетян // Scientific Journal «ScienceRise: Medical Science». – 2016. - № 9 (5). – С. 4-14.

18. Варжапетян С.Д. Патогистологическое исследование мембраны Шнайдера при некоторых формах ятрогенного верхнечелюстного синусита, в патогенезе которых превалирует инфекционный компонент / С.Д. Варжапетян,

А.Г. Гулюк, И.О. Штанько // Інновації в стоматології. – 2016. – № 3. – С. 11-18. *Участь здобувача полягає у проведенні клініко-лабораторних досліджень, аналізі отриманих даних написанні статті.*

19. Варжапетян С.Д. Патоморфологические изменения мембраны Шнайдера при смешанной форме ятрогенного верхнечелюстного синусита стоматогенного происхождения / С.Д. Варжапетян, Е.А. Григорьева // Патология. – 2016. – № 2 (37) – С. 63-69. *Участь здобувача полягає у проведенні клініко-лабораторних досліджень, аналізі отриманих даних написанні статті.*

20. Варжапетян С.Д. Ультразвуковая характеристика медикаментозной формы ятрогенного верхнечелюстного синусита / С.Д. Варжапетян // Modern Science. – 2016. – № 4. – С. 113-121.

21. Варжапетян С.Д. Лектингистохимическая оценка слизистой оболочки верхнечелюстной пазухи больных стоматогенным верхнечелюстным синуситом / С.Д. Варжапетян // Світ медицини та біології. – 2017. - №1(59) – С. 106-112.

22. Варжапетян С.Д. Распределение рецепторов к лектину бузины черной (sna) в структурах слизистой оболочки верхнечелюстной пазухи при ятрогенном и одонтогенном верхнечелюстном синуситах // С.Д. Варжапетян // Вестник проблем биологии и медицины. – 2017. – Вып. 1(135). – С. 277-283.

23. Варжапетян С.Д. Ультразвуковая диагностика смешанной формы ятрогенного верхнечелюстного синусита стоматогенного происхождения / С.Д. Варжапетян // Georgian Medical News – 2017. – № 2 (263). – С. 24-29.

24. Varzhapetyan S. Iatrogenic and odontogenic forms of stomatogenic maxillary sinusitis. Ultrasound characteristic / S. Varzhapetyan // «EUREKA: Health Sciences». – 2016. – № 4. – P. 23-30.

25. Varzhapetyan S.D. The study of histotopography of glycoconjugates in the perspective of the development of local therapy of stomatological maxillary sinusitis / S.D. Varzhapetyan, A.G. Gulyuk // Світ медицини та біології. – 2018. – № 2 (64). – С. 126-131. *Участь здобувача полягає у проведенні клініко-лабораторних досліджень, аналізі отриманих даних написанні статті.*

26. Varzhapetian S.D. Distribution of receptors to lectins in the schneider membrane under various etiopathogenetic forms of the iatrogenic maxillar sinusite / S.D. Varzhapetian, A.G. Gulyuk, T.V. Stroganova // Лікарська справа. – 2018. – № 1-2. – С. 143-147. doi 10.31640/JVD.1-2.2018(23). *Участь здобувача полягає у проведенні клініко-лабораторних досліджень, аналізі отриманих даних написанні статті.*

27. Varzhapetian S.D. Infectio-Allergic Form of Latrogenic Maxillary Synusite of Stomatogenic Origin Aerobic Microflora and Indicators of Immunity Health / S.D. Varzhapetian, A.G. Gulyuk // Education Research (Oxford). – 2018. –

Issue 6 (2), Volume 33. – P. 698-709. *Участь здобувача полягає у проведенні клініко-лабораторних досліджень, аналізі отриманих даних написанні статті.*

28. Varzhapetian S.D. Morphological differentiation of etio-pathogenetic forms of stomatogenic maxillary sinusitis / S.D. Varzhapetian, A.G. Gulyuk, E.A. Grigorieva, T.V. Stroganova // British Medical Bulletin (Oxford). – 2018. – Issue 1 (2), Volume 128. – P. 168-180. *Участь здобувача полягає у проведенні клініко-лабораторних досліджень, аналізі отриманих даних написанні статті.*

31. Varzhapetian S.D. Chronic inflammation of the schneiderian membrane of patients with stomatogenical maxillary sinusitis according to the results the data of the lectin histochemistry / S.D. Varzhapetian, A.G. Gulyuk, N.G. Barannik, T.V. Stroganova // Світ медицини та біології. – 2018. – № 3 (65). – С. 17-22. doi 10.26724/2079-8334-2018-3-65-17-23. *Участь здобувача полягає у проведенні клініко-лабораторних досліджень, аналізі отриманих даних написанні статті.*

29. Varzhapetian S.D. Etio-pathogenetic forms of stomatogenic maxillary sinusitis / S.D. Varzhapetian, A.G. Gulyuk // Світ медицини та біології. – 2018. – № 4 (66). – P. 35-40. doi 10.26724/2079-8334-2018-4-66-35-40. *Участь здобувача полягає у проведенні клініко-лабораторних досліджень, аналізі отриманих даних написанні статті.*

30. Gulyuk A.G. Systematization of the iatrogenic pathologies of maxillary sinuses / A.G. Gulyuk, S.D. Varzhapetian, N.G. Barannik // Світ медицини та біології. – 2019. – № 1 (67). – С. 138-141. *Участь здобувача полягає у проведенні клініко-лабораторних досліджень, аналізі отриманих даних написанні статті.*

31. Varzhapetian S. Aerobic microflora in the pathogenesis of maxillary sinusitis after the treatment of caries complication / S. Varzhapetian, O. Makarenko, A. Sydoryako, M. Baleha, Kh. Bunyatyan // Georgian Medical News (Вірменія). – 2019. – № 4 (289). – P. 42-47. *Участь здобувача полягає у проведенні клініко-лабораторних досліджень, аналізі отриманих даних написанні статті.*

32. Gulyuk A.G. The influence of the pathogenesis of maxillary sinusitis on the distribution of glucoconjugates in the Schneider membrane / A.G. Gulyuk, E.A. Grigorieva, S.D. Varzhapetian, T.V. Stroganova // SCIREA Journal of Clinical Medicine. – 2019. – Volume 4, Issue 5. – P. 113-122. *Участь здобувача полягає у проведенні клініко-лабораторних досліджень, аналізі отриманих даних написанні статті.*

33. Патент на корисну модель № 100344, Україна, МПК (2015.01) А61М19/00. Спосіб знеболення слизової оболонки носа у нижньому носовому ході зовнішньоротовим доступом / Варжапетян С.Д., Гулюк А.Г., Тащян А.Е. – u 2015 00114; Заявл. 06.01.2015; Опубл. 27.07.2015. – Бюл. № 14. *Участь здобувача полягає у проведенні пошуку літературних джерел, розробці способу знеболення, проведенні клінічних досліджень, написанні формули патенту.*

34. Патент на корисну модель № 100345, Україна, МПК (2015.01) А61М21/00. Спосіб знеболення слизової оболонки носа у нижньому носовому ході внутрішньоротовим доступом / Варжапетян С.Д., Гулюк А.Г., Тащян А.Е. – u 2015 00115; Заявл. 06.01.2015; Опубл. 27.07.2015. – Бюл. № 14. *Участь здобувача полягає у проведенні пошуку літературних джерел, розробці способу знеболення, проведенні клінічних досліджень, написанні формули патенту.*

35. Патент на корисну модель № 106698, Україна, МПК (2016.05) А61В10/02. Наконечник Мукобіопсон-1 для забору матеріалу біопсії слизової оболонки з одночасною санацією гайморової пазухи / Варжапетян С.Д. – u 2015 07830; Заявл. 06.08.2015; Опубл. 10.05.2016. – Бюл. № 9.

36. Патент на корисну модель № 106699, Україна, МПК (2016.05) А61В10/02. Наконечник Мукобіопсон-2 для забору матеріалу біопсії слизової оболонки гайморової пазухи при відсутності утворення широкого доступу у синус / Варжапетян С.Д. – u 2015 07831; Заявл. 06.08.2015. Опубл. 10.05.2016. – Бюл. № 9.

37. Патент на корисну модель № 133484, Україна, МПК (2019.01) А61В8/00. Спосіб визначення гострої фази запалення при ятрогенному верхньощелепному синуситі стоматогенного походження при відсутності даних клінічних ознак наявності ексудату у пазухи. / Варжапетян С.Д., Гулюк А.Г. – u 2018 10736; Заявл. 30.10.2018. Опубл. 10.04.2019. – Бюл. № 7. *Участь здобувача полягає у проведенні пошуку літературних джерел, розробці способу знеболення, проведенні клінічних досліджень, написанні формули патенту.*

38. Патент на корисну модель № 136082, Україна, МПК (2019.01) А61Р6/02. Спосіб визначення клінічної форми ятрогенного верхньощелепного синусита стоматогенного походження / Варжапетян С.Д., Гулюк А.Г. – u 2018 10735; Заявл. 30.10.2018. Опубл. 12.08.2019. – Бюл. № 15. *Участь здобувача полягає у проведенні пошуку літературних джерел, розробці способу знеболення, проведенні клінічних досліджень, написанні формули патенту.*

39. Патент на корисну модель № 136083, Україна, МПК (2019.01) А61Р6/02. Спосіб медикаментозної профілактики ятрогенних верхньощелепних синуситів стоматогенного походження / Варжапетян С.Д., Гулюк А.Г. – u 2018 10737; Заявл. 30.10.2018. Опубл. 12.08.2019. – Бюл. № 15. *Участь здобувача полягає у проведенні пошуку літературних джерел, розробці способу знеболення, проведенні клінічних досліджень, написанні формули патенту.*

40. Varzhapetyan S.D. The iatrogenic maxillary sinusitis – the problem of modern dentistry (determination of the direction of scientific search) (огляд літератури) / S.D. Varzhapetyan // Вопросы теоретической и клинической медицины (Вірменія). – 2015. – Т.18, № 3 (99). – С. 14-18.

41. Варжапетян С.Д. Ятрогенный верхнечелюстной синусит – современный взгляд на проблему (огляд літератури) / С. Д. Варжапетян // Вісник стоматології. – 2015. – № 3. – С. 59-64.

42. Varzhapetian S.D. Definition of concepts of iatrogenic consequences with positive output of stomatological treatment (огляд літератури) / S.D. Varzhapetian // European Journal of Technical and Natural Sciences. – 2018. – № 4. – P. 33-34.

43. Варжапетян С.Д. Стоматогенная ятрогения (клинические аспекты) / С.Д. Варжапетян // Комплексний підхід у реабілітації стоматологічних хворих : всеукр. наук.-практ. конф., м. Запоріжжя, 15 травня 2015 р.: тези допов. – Запоріжжя, 2015. – С. 6-7

44. Варжапетян С.Д. Частота встречаемости ятрогенного верхнечелюстного синусита стоматогенного происхождения / С.Д. Варжапетян // Евразийский союз ученых. – 2015. – № 4 (13), Часть 8. – С. 27-28. http://issuu.com/euroasiascience/docs/evro_13_p8

45. Гулюк А.Г. Клинический анализ различных форм верхнечелюстного синусита, встречающихся в практике хирурга-стоматолога / А.Г. Гулюк, С.Д. Варжапетян // Развитие науки в XXI веке : міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків, 11 квітня 2015 р.: тези допов. (збірник доповідей, частина 2) – Харків, 2015. – С. 142. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні тез.*

46. Варжапетян С.Д. Патоморфологические изменения и особенности распределения глюкоконъюгатов в структурах мембраны Шнайдера при различных формах ятрогенного верхнечелюстного синусита стоматогенного происхождения / С.Д. Варжапетян // Морфологічні та біомеханічні аспекти в стоматологічній імплантології : наук.-практ. конф. в рамках IV Хортицького стоматологічного форуму, м. Запоріжжя, 19-21 квітня 2018 р. :тези допов. – Запоріжжя, 2018. – С. 3.

47. Варжапетян С.Д. Использование естественных наночастиц – лектинов для местной терапии стоматогенных верхнечелюстных синуситов / С.Д. Варжапетян // Нанотехнології у фармації та медицині : II всеукр. наук.-практ. інтернет-конф. з міжнарод. участю, м. Харків, 19-20 квітня 2018 р.: тези допов. – Харків : НФаУ, 2018. – С. 19.

48. Варжапетян С.Д. Перспективы повышения эффективности местной терапии стоматогенных верхнечелюстных синуситов с применением природных наночастиц / С.Д. Варжапетян // Теоретичні та практичні аспекти розвитку сучасної медицини : міжнарод. наук.-практ. конф., м. Львів, 22-23 червня 2018 р.: тези допов. – Львів, ГО «Львівська медична спільнота», 2018. – С. 18-20.

49. Варжапетян С.Д. Анализ сонографических критериев качественных изменений мембраны Шнайдера при ятрогенном верхнечелюстном синусите / С.Д. Варжапетян // Вісник стоматології (Досягнення та перспективи розвитку сучасної стоматології : наук.-практ. конф. з міжнар. участ. до 90-річчя від дня заснування ДУ «ІСЩЛХ НАМН», м. Одеса, 31 травня 2018 р.: тези допов.). – 2018. – № 2 (103). – С. 91-93.

50. Гулюк А.Г. До питання ятрогенної патології під час стоматологічних втручань // А.Г. Гулюк, С.Д. Варжапетян // Сучасна стоматологія та щелепно-лицева хірургія : міжнарод. наук.-практ. конф., м. Київ, 11 травня 2018 р.: тези допов. – Київ, 2018. – С. 144-146. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні тез.*

51. Варжапетян С.Д. Этио-патогенетические формы верхнечелюстных синуситов, развившихся на фоне стоматологического лечения. / С.Д. Варжапетян // Сучасна стоматологія та щелепно-лицева хірургія : міжнарод. наук.-практ. конф., м. Київ, 11 травня 2018 р.: тези допов. – Київ, 2018. – С. 86-88.

52. Гулюк А.Г. Симптомы ятрогенного верхньющелепного синуситу стоматогенного происхождения / А.Г. Гулюк, С.Д. Варжапетян, А.Е. Ташян // VI з'їзд Української асоціації черепно-щелепно-лицевих хірургів, м. Київ, 17 травня 2019 р.: тези допов. – Київ, 2019. – С.49-51.

АНОТАЦІЯ

Варжапетян С.Д. Патогенетичні принципи класифікації і диференціальна діагностика ятрогенних верхньющелепних синуситів. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.22 – стоматологія. – Державна установа «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України», Одеса, 2019.

Дисертація присвячена вивченню патогенезу клінічних форм ятрогенного верхньющелепного синуситу залежно від причини захворювання.

Виділено етіологічні патогенетичні групи стоматогенного гайморитового синуситу, використовуючи основні методи (такі як обстеження, огляд, пальпацію, перкусію та інші) та альтернативні методи (рентгенографія, конусно-променева томографія). Ці групи є ятрогенними та одонтогенними.

Визначений вік пацієнтів у ятрогенних групах виявився вище віку тих, хто в одонтогенних групах ($35,3 \pm 2,4$ року). Це достовірно ($p < 0,05$) для пацієнтів травматичної ятрогенної групи ($43,8 \pm 14,0$), медикаментозної ятрогенної групи ($57,6 \pm 4,5$) та інфекційно-алергічної ятрогенної групи ($40,5 \pm$

12,7); при цьому також не є достовірним ($p > 0,05$) для пацієнтів групи змішаних форм ($40,2 \pm 14,0$) та групи імунотоксичних ятрогенних гайморових синуситів ($53,3 \pm 9,5$ років).

Результати клінічних та лабораторних досліджень впроваджуються в науково-педагогічну роботу відповідних вищих навчальних закладів України.

Ключові слова: стоматогенний верхньощелепний синусит, ятрогенний верхньощелепний синусит, етіологія, патогенез, класифікація.

АННОТАЦИЯ

Варжапетян С.Д. Патогенетические принципы классификации и дифференциальная диагностика ятрогенных верхнечелюстных синуситов.
– На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.22 – стоматология. – Государственное учреждение «Институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии НАМН Украины», Одесса, 2019.

После изучения распространенности, анализа данных анамнеза, статистических данных историй болезни пациентов и основных клинко-рентгенологических симптомов было установлено, что ятрогенное воспаление верхнечелюстного синусита стоматогенного происхождения достоверно превалирует над одонтогенным: $75,3 \pm 4,7\%$ случаев против $24,7 \pm 4,6 \%$ соответственно ($p < 0,05$).

Средний возраст пациентов во всех ятрогенных группах выше, чем в группе одонтогенного синусита (ОВС) ($35,3 \pm 2,4$ лет). Это различие у пациентов группы травматического ятрогенного верхнечелюстного синусита (ТЯВС) ($43,8 \pm 14,0$ лет), медикаментозного (МЯВС) ($57,6 \pm 4,5$ лет) и инфекционно-аллергического (ИАЯВС) ($40,5 \pm 12,7$ лет) ятрогенного верхнечелюстного синусита с контрольной группой (ОВС) было достоверным ($p < 0,05$); у пациентов групп смешанной формы ятрогенного верхнечелюстного синусита (СФЯВС) ($40,2 \pm 14,0$ лет) и иммуно-токсического ятрогенного верхнечелюстного синусита (ИТЯВС) ($53,3 \pm 9,5$ лет) с контролем – недостоверной ($p > 0,05$).

Средний показатель койко / дня пациентов ятрогенных групп, кроме МЯВС, ниже, чем в группе ОВС ($15,6 \pm 6,5$ койко / день). В том числе различия показателей койко / день с контролем у пациентов групп ТЯВС ($11,9 \pm 6,0$ койко / день), МЯВС ($21,6 \pm 4,0$ койко / день) и ИАЯВС ($11,6 \pm 6,8$ койко / день) были достоверными ($p < 0,05$); у пациентов группы СФЯВС ($10,8 \pm 6,0$ койко / день) – не достоверными ($p > 0,05$). Пациенты из группы ИТЯВС предпочитают лечиться в амбулаторных условиях.

Метод сравнительного статистического анализа показал зависимость ультразвуковых характеристик верхнечелюстного синуса, патоморфологических изменений мембраны Шнайдера, микробного состава пазух и степени их обсеменения от этио-патогенеза формы стоматогенного верхнечелюстного синусита.

Клинический анализ установил низкую информативность двухмерной ультрасонографии касательно идентификации признаков ятрогении и продуктов хронического воспаления верхнечелюстного синуса и подтвердил высокую эффективность метода в выявлении жидкого компонента (экссудат, выпот) в синусе и склероза мембраны Шнайдера.

Обнаружена значительная разница в интенсивности распределения углеводородных остатков между группами ТЯВС, МЯВС с ОВС. Различия между насыщением нормальных и фиброзно измененных волокон собственной пластинки мембраны Шнайдера достоверны между показателями в группах ОВс (контроль) и МЯВС. Распределение углеводородных остатков отличается при разных формах ятрогенной группы верхнечелюстного синусита. Различия между группами, в основе этиологии которых лежит инфекционный фактор, не является достоверным. Отмечено доминирование экспрессии L-фукозы в структурах слизистой оболочки верхнечелюстного синуса в исследуемых группах стоматогенного верхнечелюстного синусита.

Статистический сравнительный анализ показателей состояния общего иммунитета в группах пациентов с различным этио-патогенезом стоматогенного верхнечелюстного синусита показал различия в значении цитотоксических клеток (CD 3+, CD 56+), Ig A, G и E, а также средних циркулирующих иммунных комплексов в крови.

Согласно статистическим исследованиям результатов иммунологического анализа крови эффекты острой фазы хронического воспаления пациентов группы МЯВС с длительным и вялым течением менее выражены, чем в других формах ятрогенного синусита. Здесь выражен вторичный тип иммунного ответа. Воспалительный процесс протекает без особенных изменений относительных показателей иммунитета в крови пациентов СФЯВС с наличием инородных тел в просвете синуса. Высокими были значения Ig E ($226,16 \pm 70,4$ МЕ/мл) в крови пациентов с ТЯВС, что может быть связано с выраженной первичной сенсibilизацией на фоне хирургических вмешательств. Наибольшая концентрация цитотоксических Т-клеток (CD 3+, CD56 +) была в группе ИАЯВС и средних циркулирующих иммунных комплексов в группе ОВС может быть показателем тяжести острой фазы хронического воспаления.

Результаты клинико-лабораторного исследования внедрены в научно-педагогическую работу смежных высших учебных заведений Украины.

Ключевые слова: стоматогенный верхнечелюстной синусит, ятрогенный верхнечелюстной синусит, этиология, патогенез, классификация.

ANNOTATION

Varzhapetian S.D. Pathogenetic principles of classification and differential diagnosis of iatrogenic maxillary sinusitis. – As a manuscript.

Dissertation for the scientific degree of doctor of medical sciences in specialty 14.01.22 – stomatology. – State Establishment "The Institute of Stomatology and Maxillo-Facial Surgery National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Odessa, 2019.

The dissertation is devoted to the study of the pathogenesis of clinical forms of iatrogenic maxillary sinusitis, depending on the cause of the disease.

We distinguished etiological pathogenetic groups of stomatogenic maxillary sinusitis using the main methods (such as surveys, examination, palpation, percussion and other) and the alternate methods (radiography, cone beam tomography). Those groups are the iatrogenic and the odontogenic.

The determined aged of patients in iatrogenic groups turned out to be above the age of those in odontogenic groups (35.3 ± 2.4 years). This is reliable ($p < 0.05$) for the patients in traumatic iatrogenic group (43.8 ± 14.0), medicamentous iatrogenic group (57.6 ± 4.5) and infectious allergic iatrogenic group (40.5 ± 12.7); while also not reliable ($p > 0.05$) for the patients in the group of mixed forms (40.2 ± 14.0) and the group of immune toxic iatrogenic maxillary sinusitis (53.3 ± 9.5 years).

The results of clinical and laboratory research are implemented in scientific and pedagogical work of related higher educational institutions of Ukraine.

Key words: stomatogenic maxillary sinusitis, iatrogenic maxillary sinusitis, etiology, pathogenesis, classification.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ЗФЯВС – змішана форма ятрогенного верхньощелепного синуситу;
ІАЯВС – інфекційно-алергічний ятрогенний верхньощелепний синусит;
ІТЯВС – імунно-токсичний ятрогенний верхньощелепний синусит;
Іg А – імуноглобулін А;
Іg Е – імуноглобулін Е;
Іg G – імуноглобулін G;
МЯВС – медикаментозний ятрогенний верхньощелепний синусит;
ОВС – одонтогенний верхньощелепний синусит;
ОПТГ – ортопантограма;
ОР – оглядова рентгенографія;

ТЯВС – травматичний ятрогенний верхньощелепний синусит;

УЗД – ультразвукове дослідження;

Фіброз В.П. – фіброз власної платівки;

ЦІК – циркулюючі імунні комплекси;

Соп А – конковалин А;

SNA – лектин бузини чорної;

SBA – лектин насіння сої;

LABA – лектин коріння «Золотого дощу»;

PSA – лектин горіху;

WGA – лектин зав'язі пшениці.