

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ПОЛТАВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

*Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису*

Решетняк Ігор Сергійович

УДК: [616.216.1:616.214-006]-07-08

ДИСЕРТАЦІЯ

**ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ ТА КОМБІНОВАНОГО
ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ВЕРХНЬОЩЕЛЕПНИЙ
СИНУСИТ З ПОЛІКІСТОЗНИМИ ЗМІНАМИ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ**

Галузь знань: 22 «Охорона здоров'я»

Спеціальність: 222 – «Медицина»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ І.С.Решетняк

Науковий керівник: к.мед.н., завідувач кафедри оториноларингології з офтальмологією Безега Михайло Іванович

Полтава – 2026

АНОТАЦІЯ

Решетняк І.С. Особливості діагностики та комбінованого лікування хворих на хронічний верхньощелепний синусит з полікістозними змінами слизової оболонки. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (14.01.19 – оториноларингологія). Полтавський державний медичний університет МОЗ України, Полтава, 2026.

У дисертаційній роботі розглянуто питання діагностики і лікування пацієнтів із хронічним верхньощелепним синуситом із множинними кістами, запропоновано способи покращення функціональних результатів лікування цієї патології шляхом додаткового застосування етіотропної терапії та вибору оптимального хірургічного доступу для видалення кіст верхньощелепного синусу різної локалізації.

Актуальність. У структурі запальних захворювань верхніх дихальних шляхів синусити відіграють провідну роль. Пацієнти, госпіталізовані з приводу патології приносних пазух, становлять близько 2/3 від загальної кількості пацієнтів ЛОР-стаціонарів. Кісти верхньої щелепи і кісти верхньощелепної пазухи – є одними з найпоширеніших патологій середньої третини голови. Наявність кістозних процесів у параназальних синусах є свідченням хронічного одонтогенного або неодонтогенного характеру захворювання. У переважній кількості пацієнтів при цьому періодично виникають запалення ураженого синусу, у вигляді бактеріального або грибкового синуситу.

Доступність сучасних методів діагностики сприяє збільшенню кількості пацієнтів які звертаються за допомогою до отоларинголога. Кісти виявляються у 4-8 % пацієнтів в когорті загальної ЛОР-патології, якщо мова йде про носові пазухи – цей відсоток збільшується до 12,6 %, а за умов хронічного запалення в пазухах збільшується до 21 %. Варіабельність розташування кіст потребує створення адекватного хірургічного коридору для повноцінного видалення з можливістю збереження слизової оболонки пазухи, а в сучасний період резистентності до антибактеріальних препаратів виникла необхідність

покращити лікування пацієнтів які підлягають хірургічному лікуванню та створити сприятливі умови для загоєння операційної рани.

Ураховуючи суперечливі дані наукових публікацій щодо тактики надання допомоги пацієнтам із хронічними формами верхньощелепних синуситів, особливо їх кістозних форм, що мають множинний характер, складність діагностики та відсутність єдиної хірургічної тактики надання допомоги, дану клінічну проблему вважаємо актуальною.

Мета дослідження: підвищення ефективності лікування хворих на хронічний верхньощелепний синусит з полікістозними змінами слизової оболонки шляхом оптимізації методу хірургічного лікування та застосування антисептичного засобу в післяопераційному періоді.

У дослідженні взяли участь 115 хворих на хронічний верхньощелепний синусит з полікістозними змінами слизової оболонки, яким провели комплекс клініко-інструментальне дослідження і лікування та розподілили на 4 групи для можливості порівняти різницю в методах хірургічного втручання на верхньощелепному синусі (1 та 2 групи) та цих же методів з додатковим введенням розчину мірамістину у верхньощелепний синус в післяопераційному періоді (3 та 4 групи).

Оцінка результатів лікування проводилась із застосуванням дослідження стану мукоциліарного кліренсу слизової оболонки порожнини носа, анкетування за Spot-22 та об'єктивного огляду за шкалою Лунда-Кенеді, за даними комп'ютерної томографія пазух носа та риноманометрії. Аналіз комп'ютерної томографії дозволяє обрати метод та об'єм втручання залежно від змін в ділянці остіомеатального комплексу та порушення внутрішньоносових структур. Метод оперативного втручання дозволяє досягти стійкого результату, а в певних умовах пришвидшити відновлення ураженої слизової оболонки, зменшити ймовірність утворення рубцевої тканини в ділянці природнього отвору та досягти швидшого одужання. Усунення порушень внутрішньоносових структур дозволяє досягти адекватної вентиляції порожнини носа так і носових

пазух, що зменшує явища хронічного запалення слизової оболонки пазухи та ризик виникнення рецидиву. Отримані дані культурального дослідження порожнини верхньощелепної пазухи, сахаринового тесту, анкети Snot-22 та об'єктивного огляду за шкалою Лунда-Кенеді, обґрунтовано ефективність використання розчину мірамістину місцево в пазуху в комплексному лікуванні хворих на хронічний верхньощелепний синусит з полікістозними змінами слизової оболонки.

Розчин мірамістину при хірургічному лікуванні пацієнтів з хронічним верхньощелепним синуситом створює сприятливі умови для відновлення слизової оболонки в післяопераційному періоді, зменшує набряк й сприяє скорішому відновленню мукоциліарного кліренсу слизової оболонки за рахунок зменшення впливу на травмовану слизову оболонку інфекційного фактору на що вказують достовірні дані культурального дослідження, об'єктивної оцінки за шкалою Лунда-Кенеді та результатів дослідження мукоциліарного кліренсу слизової оболонки порожнини носа за допомогою сахаринового тесту.

Отримані результати вказують, що кістозні зміни супроводжуються функціональним порушенням внутрішньоносових структур та можуть бути розцінені як один з факторів, що сприяють хронізації запального процесу в пазухах. Аналіз даних комп'ютерної томографії та ендоскопічного дослідження порожнини носа дозволяє спланувати об'єм хірургічного втручання а також обрати метод доступу до верхньощелепного синусу. Але незалежно від обраного методу хірургічного втручання, функціональна корекція внутрішньоносових структур є невід'ємною складовою стабілізації функції носа та приносових пазух, що дозволяє отримати стійкий та стабільний результат після хірургічного втручання.

Ефективність нижнього максиллярного доступу у хворих на хронічний верхньощелепний синуситом з полікістозними змінами слизової оболонки полягає у зменшенні строку реабілітації пацієнтів, зниженні ризику утворення

рубцевої тканини в ділянці середнього носового ходу на що вказують дані об'єктивних та суб'єктивних досліджень.

Наукова новизна полягає у клінічному обґрунтуванні планування оперативного хірургічного втручання на максиллярному синусі для створення нижнього максиллярного доступу з бужуванням природнього співустя та корекції внутрішньоносових структур за даними комп'ютерної томографії. Отримані дані культурального дослідження обґрунтовують ефективність використання місцево розчину мірамістину в комплексному лікуванні хронічного верхньощелепного синуситу та вдосконалено післяопераційний період для таких пацієнтів.

Практичні рекомендації полягають у тому, що даний метод хірургічного втручання може бути впроваджений в практику отоларинголога як один з методів ендоназальної функціональної синусохірургії.

Використання розчину мірамістину в післяопераційному періоді місцево для зменшення мікробного впливу на травмовану слизову оболонку та профілактики переходу у стадію бактеріального синуситу. Планування синусохірургічного втручання може використовуватись на передопераційному етапі для вибору найбільш раціонального методу ендоназальної синусохірургії.

Ключові слова: хронічний верхньощелепний синусит, хронічний риносинусит, верхньощелепна антростомія, FESS, культуральне дослідження, нижня верхньощелепна антростомія, кіста верхньощелепного синуса, кістозний синусит, мірамістин, ретенційні кісти, одонтогенні кісти, псевдокісти.

ABSTRACT

Reshetnyak I.S. Features of diagnostics and combined treatment of patients with chronic maxillary sinusitis with polycystic changes of the mucous membrane – Qualification scientific work in the form of a manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in specialty 222 “Medicine” (14.01.19 – otorhinolaryngology). Poltava State Medical University of the Ministry of

Health of Ukraine, Poltava, 2026.

The dissertation considers the issue of diagnostics and treatment of patients with chronic maxillary sinusitis with multiple cysts, proposes ways to improve the functional results of treatment of this pathology by additional application of etiopathogenetic therapy and selection of optimal surgical access for removal of cysts of the maxillary sinus of various localization.

Relevance. In the structure of inflammatory diseases of the upper respiratory tract, sinusitis plays a leading role. Patients hospitalized for paranasal sinus pathology make up about 2/3 of the total number of ENT patients - inpatients. Cysts of the upper jaw and cysts of the maxillary sinus are among the most common pathologies of the middle third of the head. The presence of cystic processes in the paranasal sinuses is evidence of a chronic odontogenic or non-odontogenic nature of the disease. In the majority of patients, inflammation of the affected sinus periodically occurs, in the form of bacterial or fungal sinusitis.

The availability of modern diagnostic methods contributes to an increase in the number of patients seeking help from an otolaryngologist. Cysts are detected in 4-8 % of patients in the cohort of general ENT pathology, if we are talking about the nasal sinuses - this percentage increases to 12.6 %, and in conditions of chronic inflammation in the sinuses it increases to 21 %. The variability of the location of cysts requires the creation of an adequate surgical corridor for complete removal with the possibility of preserving the sinus mucosa, and in the modern period of resistance to antibacterial drugs, there is a need to improve the treatment of patients undergoing surgical treatment and create favorable conditions for healing of the surgical wound.

Taking into account the contradictory data of scientific publications on the tactics of providing care to patients with chronic forms of maxillary sinusitis, especially their cystic forms, which are multiple in nature, the complexity of diagnosis and the lack of a single surgical tactic of providing care, we consider this clinical problem to be relevant.

The purpose of the study is to increase the effectiveness of providing care to

patients with chronic maxillary sinusitis with polycystic changes in the mucous membrane by improving drug therapy and optimizing the method of surgical treatment.

The study involved 115 patients with chronic maxillary sinusitis with polycystic changes of the mucous membrane, who underwent a comprehensive clinical and instrumental examination and were divided into 4 groups to compare the difference in the methods of intervention in the maxillary sinus (Control, group 1) and the same methods with additional administration of Miramistin solution into the sinus in the postoperative period (groups 2, 3).

The results of the surgical intervention were assessed according to the data of computed tomography of the nasal sinuses and rhinomanometry. The analysis of computed tomography allows you to choose the method and volume of the intervention depending on the changes in the area of the osteometal complex and the disruption of intranasal structures. The method of surgical intervention allows you to achieve a stable result, and in certain conditions, accelerate the recovery of the affected mucous membrane, reduce the likelihood of scar tissue formation in the area of the natural opening and achieve faster recovery. Elimination of intranasal structural disorders allows achieving adequate ventilation of the nasal cavity and sinuses, which reduces the phenomena of chronic inflammation of the sinus mucosa and the risk of relapse. The obtained data of the culture study of the maxillary sinus cavity, saccharin test, Snot-22 questionnaire and objective examination according to the Lund-Kennedy scale substantiate the effectiveness of using Miramistin solution locally in the sinus in the complex treatment of patients with chronic maxillary sinusitis with polycystic changes in the mucous membrane.

Miramistin solution in the surgical treatment of patients with chronic maxillary sinusitis creates favorable conditions for the restoration of the mucous membrane in the postoperative period, reduces edema and promotes the faster restoration of mucociliary clearance of the mucous membrane by reducing the impact of the infectious factor on the injured mucous membrane, as indicated by reliable data from

a culture study, objective assessment according to the Lund-Kennedy scale and saccharin test.

The results obtained indicate that cystic changes are accompanied by disorders of intranasal structures and can be considered as factors contributing to the chronicity of the inflammatory process in the sinuses. Computed tomography allows you to plan the scope of surgical intervention, as well as choose the method of maxillotomy, but regardless of the method, correction of intranasal structures is an integral part of stabilizing the function of the nose and nasal breathing, which allows you to obtain a stable and stable result after surgical treatment.

The effectiveness of the lower maxillary access in patients with chronic maxillary sinusitis with polycystic changes of the mucous membrane is to reduce the rehabilitation period of patients, reduce the risk of scar tissue formation in the middle nasal passage, as indicated by the data of objective and subjective studies. During the year of observation, cyst recurrence was 10 % in patients of the Control Group, in Group 1 - 3 %, and in Groups 3 and 4 during the observation period, no cyst recurrence was detected.

The scientific novelty consists in the clinical substantiation of the planning of operative surgical intervention on the maxillary sinus to create a lower maxillary access with bouging of the natural ostium and correction of intranasal structures according to computed tomography data. The obtained data of the cultural study substantiate the effectiveness of the local use of Miramistin solution in the complex treatment of chronic maxillary sinusitis and improve the postoperative period for such patients.

Practical recommendations are that this method of surgical intervention can be introduced into the practice of an otolaryngologist as one of the methods of endonasal functional sinus surgery.

The use of Miramistin solution in the postoperative period locally to reduce the microbial impact on the injured mucous membrane and prevent the transition to the stage of bacterial sinusitis. Planning of sinus surgery can be used at the preoperative

stage to choose the most rational method of endonasal sinus surgery.

Keywords: chronic maxillary sinusitis, chronic rhinosinusitis, maxillotomy, FESS, culture study, lower maxillotomy, maxillary sinus cyst, cystic sinusitis, miramistin, retention cysts, odontogenic cysts, pseudocysts.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Публікації, в яких опубліковано основні наукові результати дисертації:

1. Решетняк І. Мікологічне дослідження кістозного вмісту у пацієнтів з полімікростозними змінами слизової оболонки максиллярного синуса. Act. Probl. of Modern Med. 2024; 24(2):60-5.

(Здобувачем проведено формулювання концепції та дизайну дослідження, набір матеріалу, аналіз результатів дослідження, статистична обробка, формулювання висновків, написання статті. Безега М.І. здійснював загальне керівництво дослідженням)

2. Reshetniak IS, Yeroshenko GA, Bezeha MI, Loburets VV, Shevchenko KV. Morphological features of the maxillary sinus mucosa with inflammatory polycystic changes. 2025; 21(93):193-5.

(Здобувачем проведено формулювання концепції та дизайну дослідження, набір матеріалу, аналіз результатів дослідження, статистична обробка, формулювання висновків, написання статті. Безега М.І. здійснював загальне керівництво дослідженням)

3. Bezega MI, Reshetniak IS, Loburets VV. Approaches to the treatment of patients with chronic cystic maxillary sinusitis. Clin. and prev. med. 2026; (1):54-0.

(Здобувачем проведено формулювання концепції та дизайну дослідження, набір матеріалу, аналіз результатів дослідження, статистична обробка, формулювання висновків, написання статті. Безега М.І. здійснював загальне керівництво дослідженням)

4. Reshetniak IS, Bezega MI. Morphology of the human maxillary sinus mucosa unaffected by pathological changes. Bulletin of problems biology and medicine. 2026; 1(180):441-450.

(Здобувачем проведено формулювання концепції та дизайну дослідження, набір матеріалу, аналіз результатів дослідження, статистична обробка, формулювання висновків, написання статті. Безега М.І. здійснював загальне керівництво дослідженням)

5. Reshetniak I, Bezega M. Qualitative Composition of the Microbiota in Patients with Chronic Maxillary Sinusitis Associated with Polycystic Mucosal Changes and Its Alterations under the Influence of Miramistin in the Postoperative Period. Lviv clinical bulletin. 2026; 1(53):44-1.

(Здобувачем проведено формулювання концепції та дизайну дослідження, набір матеріалу, аналіз результатів дослідження, статистична обробка, формулювання висновків, написання статті. Безега М.І. здійснював загальне керівництво дослідженням)

Наукові праці, які додатково відображають результати дисертації:

1. Артюх Ю, Решетняк ІС. Дослідження грибкової етіології кістозних змін слизової оболонки максиллярного синуса. IMEDSCOP 2023: abstract book of 4th International Medical Students Conference in Poltava of Poltava State Medical University. – Poltava, 2023. – Р. 33–34.

2. Решетняк ІС, Безега МІ. Особливості діагностики та комбіноване лікування грибкових максилітів з полікістозними змінами слизової оболонки носа. Матеріали науково-практичної конференції оториноларингологів України «Сучасні технології діагностики та лікування в оториноларингології» 1-3 жовтня 2023, Львів. – С. 13

3. Решетняк ІС, Безега МІ. Кісти грибкової етіології, як особливий вид полікістозних змін слизової оболонки приносних пазух. Матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених «Медична наука 2023». – 1 грудня 2023, Полтава. – С. 58-60.

4. Решетняк ІС. Мікотичне ураження слизової оболонки максиллярного синусу з полікістозними змінами. Матеріали XVI науково-практичної конференції з міжнародною участю «Спеціальні питання діагностики та лікування захворювань лор-органів, краніофасіальної ділянки та органа зору». – 19 квітня 2024, Київ. – С. 70-71.

5. Решетняк ІС. Діагностика та комбіноване лікування грибкового максиліту з полімікрокістозними змінами. Матеріали науково-практичної

конференції «Діагностика та лікування в оториноларингології в сучасних умовах». – 30.09.2024-01.10.2024, Івано-Франківськ. – С. 106.

6. Решетняк ІС. Полімікробіоз слизової оболонки максиллярного синуса грибкової етіології. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених «Медична наука 2024». – 5 грудня 2024, Полтава. – С. 54-56.

7. Решетняк ІС, Безега МІ, Полапа ПВ. Діагностика та комбіноване лікування верхньощелепного синуситу з кістозними змінами та грибковою інвазією. Матеріали науково-практичної конференції оториноларингологів України «Сучасні стратегії діагностики, лікування та реабілітації в оториноларингології». – 28-30 вересня 2025, Івано-Франківськ. –С.89.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. Дослідження грибкової етіології кістозних змін слизової оболонки максиллярного синуса. Міжнародна студентська наукова конференція «International medical students conference in Poltava (imedscop) 2023». – Полтава. – 23 березня 2023. (*усна доповідь*)

2. Особливості діагностики та комбіноване лікування грибкових максилітів з полікістозними змінами слизової оболонки носа. Науково-практична конференція оториноларингологів України «Сучасні технології діагностики та лікування в оториноларингології». – 1-3 жовтня 2023. – Львів. (*стендова доповідь*)

3. Особливості діагностики та комбінованого лікування грибкових максилітів з полікістозними змінами слизової оболонки носа. Науково-практична конференція «Особливості надання оториноларингологічної допомоги в умовах воєнного стану». – 24 листопада 2023. – Полтава. (*стендова доповідь*)

4. Особливості діагностики та комбінованого лікування грибкових максилітів з полікістозними змінами слизової оболонки носа. Всеукраїнська

науково-практична конференція молодих вчених «Медична наука 2023». – 1 грудня 2023. – Полтава. *(усна доповідь)*

5. Мікотичне ураження слизової оболонки максиллярного синусу з полікістозними змінами. XVI науково-практичній конференції з міжнародною участю «Спеціальні питання діагностики та лікування захворювань лор-органів, краніофасіальної ділянки та органа зору». – 19 квітня 2024 – Київ. *(усна доповідь)*

6. Мікотичне ураження максиллярного синуса з полімікрокістозними змінами слизової оболонки. Науково-практична конференція «Рино- та отогенні внутрішньочерепні і орбітальні ускладнення: сучасні погляди на діагностику та лікування у воєнний час». – 21 червня 2024 – Полтава. *(усна доповідь)*

7. Діагностика та комбіноване лікування грибкового максиліту з полімікрокістозними змінами. Науково-практична конференція оториноларингологів України «Полтавський оториноларингологічний форум». – 8 листопада 2024 – Полтава. *(усна доповідь)*

8. Діагностика та комбіноване лікування грибкового максиліту з полімікрокістозними змінами. Науково-практична конференція «Діагностика та лікування в оториноларингології в сучасних умовах». – 30.09.2024-01.10.2024 – Івано-Франківськ. *(стендова доповідь)*

9. Полімікрокістоз слизової оболонки максиллярного синуса грибкової етіології. Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених «Медична наука 2024». – 5 грудня 2024 – Полтава. *(усна доповідь)*

10. Діагностика та комбіноване лікування верхньощелепного синуситу з кістозними змінами та грибковою інвазією. Науково-практична конференція оториноларингологів України «Сучасні стратегії діагностики, лікування та реабілітації в оториноларингології». – 28-30 вересня 2025 – Івано-Франківськ. *(стендова доповідь)*

11. Хронічний кістозно-гіперпластичний верхньощелепний синусит. Всеукраїнська науково-практична конференція Полтавський

оториноларингологічний форум – 2025 «Сучасні ендоскопічні підходи в лікуванні пацієнтів із ЛОР-патологією». – 31 жовтня 2025 – Полтава. (усна доповідь)

3) які додатково відображають наукові результати дисертації:

Свідоцтва:

1. Решетняк ІС., Безега МІ. Алгоритм діагностики полімікробіозних змін слизової оболонки максиллярних синусів: свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір №133193 Державного підприємства «Український національний офіс інтелектуальної власності та інновацій» від 31.03.2025.

2. Решетняк ІС., Безега МІ. Анкета-опитувальник для пацієнтів з хронічним риносинуситом: свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір №133193 Державного підприємства «Український національний офіс інтелектуальної власності та інновацій» від 31.01.2025.

Нововведення:

3. Решетняк ІС, Безега МІ. Метод діагностики грибкового максиліту при наявності полімікробіозних змін з нетиповим кістозним вмістом слизової оболонки верхньощелепної пазухи: наукова (науково-технічна) продукція, призначена для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я (випуск 11) № 33/11/25 Державного некомерційного підприємства «Центр тестування професійної компетентності фахівців з вищою освітою напрямів підготовки «Медицина» і «Фармація» при Міністерстві охорони здоров'я України» від 2025.

Патенти:

4. Решетняк ІС, Безега МІ. Канюля зі змінною формою та силіконовим чохлом. Деклараційний патент № 162021Україна, МПК А61М 16/04(2006.01) А61М 25/00.

Зміст

АНОТАЦІЯ	2
ABSTRACT	5
СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ	10
ЗМІСТ	ОШИБКА! ЗАКЛАДКА НЕ ОПРЕДЕЛЕНА.
ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ І УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	19
ВСТУП	20
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	34
1.1. Анатомо-фізіологічні аспекти верхньощелепного синусу	34
1.2 Роль мікробного фактору в розвитку хронічного риносинуситу	40
1.3. Характеристика кістозних уражень параназальних синусів	54
1.4 Клінічна та мікробіологічна ефективність антисептичних препаратів з групи четwertвинних амонієвих сполук	58
1.5. Хірургічні методи лікування хронічних верхньощелепних синуситів	64
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	69
2.1. Загальна характеристика обстежуваних груп пацієнтів із хронічним верхньощелепним синуситом	69
2.2. Клініко-лабораторне обстеження досліджуваних пацієнтів	81
2.3. Ендоскопічне дослідження порожнини носа та приноскових пазух	82
2.4. Комп'ютерно-томографічне дослідження	83
2.5. Дослідження функції МЦК порожнини носа	84
2.6. Риноманометричне дослідження	85
2.7. Суб'єктивні та об'єктивні методики оцінки стану пацієнта	87
2.8. Мікробіологічне дослідження (виділення та ідентифікація мікроорганізмів).	90
2.9. Ендоскопічні хірургічні методики	95
2.10. Морфологічні методи дослідження	96
2.11. Питання етики проведення клініко-лабораторного дослідження	103
2.12. Статистичний аналіз отриманих результатів	104

РОЗДІЛ 3. КЛІНІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНИМ КІСТОЗНИМ ВЕРХНЬОЩЕЛЕПНИМ СИНУСИТОМ.....	106
3.1. Клінічна характеристика пацієнтів з хронічним кістозним верхньощелепним синуситом.	106
3.2. Визначення стану МЦК у пацієнтів із ХВС	112
3.3. Динаміка змін суб'єктивних та об'єктивних клінічних показників у пацієнтів із ХВС	116
3.4. Визначення стану дихальної функції носа за даними риноманометрії у пацієнтів із ХВС.....	126
3.5. Ускладнення в ранньому та пізньому післяопераційному періоді та рецидивування кіст у пацієнтів після FESS.....	128
РОЗДІЛ 4. МІКРОБІОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА МІКРОБІОТИ ВЕРХНЬОЩЕЛЕПНОЇ ПАЗУХИ ПРИ ХРОНІЧНОМУ РИНОСИНУСИТІ	134
4.1. Кількісна та якісна характеристика мікроорганізмів, виділених від пацієнтів з хронічним риносинуситом	134
4.2. Динаміка змін стану мікробіоти верхньощелепних пазух у пацієнтів з хронічним риносинуситом під час лікування.....	153
РОЗДІЛ 5. МОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ВЕРХНЬОЩЕЛЕПНИХ ПАЗУХ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ВЕРХНЬОЩЕЛЕПНОМУ СИНУСИТІ	170
5.1. Морфофункціональна характеристика структурних компонентів слизової оболонки верхньощелепних пазух не уражених патологічними змінами	170
5.1.1. Морфологія ділянок слизової оболонки верхньощелепних пазух людини не уражених патологічними змінами.....	173
Висновки по підрозділу 5.1.1.	192

5.1.2. Імуногістохімічна характеристика структурних компонентів слизової оболонки верхньощелепних пазух людини не уражених патологічними змінами	193
Висновки по підрозділу 5. 1. 2.	203
5.2. Патоморфологічна характеристика процесів ремоделювання структурних компонентів слизової оболонки верхньощелепних пазух людини при полікістозних змінах	206
5.2.1. Патоморфологічна характеристика слизової оболонки верхньощелепної пазухи при полікістозних змінах	207
Висновки до підрозділу 5.2.1	233
5.2.2. Імуногістохімічна характеристика структурних компонентів слизової оболонки верхньощелепних пазух ураженою полікістозними змінами	234
Висновки до підрозділу 5.2.2.	247
РОЗДІЛ 6. АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	251
6.1. Аналіз результатів клінічного дослідження пацієнтів із ХВС	251
6.2. Оцінка ефективності використання мірамістину в ранньому, пізньому та віддаленому післяопераційному періодах у пацієнтів з хронічним верхньощелепним синуситом та полікістозними змінами слизової оболонки.....	253
6.3. Морфологічні прояви хронічного верхньощелепного синуситу з множинними кістами.....	263
ВИСНОВКИ.....	273
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	276
ЛІТЕРАТУРА	280
ДОДАТОК А	318
ДОДАТОК Б	323
ДОДАТОК В	324

ДОДАТОК Г 325
ДОДАТОК Д 326

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ І УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ХРС	хронічний риносинусит
FESS	Functional Endoscopic Sinus Surgery
ФЕСС	функціональна ендоскопічна синусохірургія
КТ	комп'ютерна томографія
МЦК	мукоциліарний кліренс
ОМК	остіомеатальний комплекс
ХВС	хронічний верхньощелепний синусит
НМД	нижньомаксилярний доступ
ПН	порожнина носа
ВЩП	Верхньощелепна пазуха
УКПМД	уніфікований клінічний протокол медичної допомоги
КПКТ	конусно-променева комп'ютерна томографія

ВСТУП

Актуальність теми. Захворювання носа і приносових пазух займають одне з перших місць у структурі хвороб ЛОР-органів. Кількість людей із захворюваннями носа не має тенденції до зменшення, навпаки, помітне її неухильне зростання і в Україні, й у світі. Хронічними формами риносинуситу страждає близько 28 % населення України. Серед них особливе місце займає хронічний кістозний верхньощелепний синусит – захворювання, що має поліетіологічну природу та велику кількість клінічних проявів [1-4]. За даними сучасного КПКТ-аналізу 1000 верхньощелепних пазух, патологічні зміни виявляли у 45,8% випадків, причому найчастішими випадками були мукозні ретенційні кісти (12,3%) і поліпоподібне потовщення слизової оболонки (12,2%) . Такі дані свідчать, що кістозно-ретенційні ураження є не поодиноким випадковою проблемою, а поширеним варіантом ремоделювання слизової оболонки, який потребує поглибленої патоморфологічної інтерпретації [5].

Ця нозологічна одиниця викликає стійку негативну дію на функціональний стан порожнини носа, призводить до значного погіршення якості життя пацієнтів та характеризується прогресуючим клінічним перебігом з частими загостреннями. Захворювання нерідко супроводжується множинним утворенням кіст, що в комплексі спричиняють негативний вплив на основні функціональні складові слизової оболонки синусів, спричиняючи руйнування циліарного мукозального епітелію з атрофією серозно-слизових залоз і втратою захисних функцій [6-8].

Актуальність морфологічного вивчення цієї патології зумовлена й тим, що сучасні уявлення про хронічне ураження приносових пазух акцентують увагу не лише на запаленні як такому, а й на бар'єрній дисфункції епітелію, порушенні мукоциліарного кліренсу, тканинному ремоделюванні, фіброзі та зміні клітинного мікрооточення [9, 10]. У позиційному документі EPOS 2020 підкреслено, що хронічний риносинусит є гетерогенним процесом, для якого принципово важливими є структурні зміни слизової оболонки та їхній зв'язок із клінічним перебігом [9]. Водночас у сучасному огляді Z. Chegini та співавт.

наголошено, що руйнування мукозального бар'єра, епітеліальне ремоделювання та порушення мукоциліарного кліренсу становлять ключові патогенетичні механізми персистенції запального процесу в приносних пазухах [10]. Саме тому патоморфологічне дослідження полікістозних змін слизової оболонки є необхідним для уточнення послідовності структурних перетворень – від ексудативно-судинних реакцій і гіперсекреції до ретенційного розширення залозистих елементів, перигландулярного фіброзу, хронічної клітинної інфільтрації та метапластичних змін покривного епітелію [10-12].

Отже, патоморфологічні дослідження полікістозних змін слизової оболонки верхньощелепної пазухи є актуальними як з теоретичного, так і з практичного погляду, оскільки дають змогу поглибити уявлення про механізми формування цієї патології, обґрунтувати морфологічні критерії її диференціації та створити підґрунтя для більш точної клініко-морфологічної оцінки перебігу захворювання [9-12].

Діагностика захворювань приносних пазух базується на основних клінічних складових проявів хвороби, даних ендоскопічного дослідження та комп'ютерної томографії [13], а в окремих випадках – магнітно резонансної томографії [14, 15].

Диференційна діагностика різних форм кістозного синуситу досить складна, бо клінічна симптоматика в багатьох випадках схожа, що вимагає для з'ясування форми захворювання використання сучасних високотехнологічних діагностичних і лікувальних медичних технологій [16, 17].

Лікування практично усіх кістозних форм синуситів базується на проведенні хірургічного втручання – функціональної ендоназальної синусотомії з видаленням кісти. У великому відсотку випадків в патогенезі захворювання важливу роль відіграють морфофункціональні порушення внутрішньоносових структур, одонтогенні фактори, алергічна складова, що вимагає від клініциста патогенетично обґрунтовано підходити до надання допомоги таким пацієнтам. В багатьох випадках такі хірургічні втручання супроводжуються переходом

процесу до розвитку бактеріального синуситу, що вимагає в подальшому застосування системної антибіотикотерапії [18, 19].

У великій кількості пацієнтів у післяопераційному періоді відмічаються рецидиви синуситів, що нерідко проявляються бактеріальними або грибовими формами, або рецидивуванням кіст. Найбільш часто такі негативні клінічні прояви відмічаються у пацієнтів з множинним кістозним ураженням верхньощелепних синусів, які ми назвали в нашому дослідженні – полікістоз верхньощелепних пазух [20, 21].

Більшість методів лікування хронічного кістозного верхньощелепного синуситу вимагають від ринохірурга визначитись з хірургічним доступом, особливостями корекції внутрішньоносових структур, медикаментозним забезпеченням, від якого великою мірою залежить подальша доля післяопераційних репаративних процесів та можливий вплив на відновлення основних захисних функцій порожнини носа [21, 22].

Протокол медикаментозного забезпечення післяопераційного періоду пацієнтів з хронічними формами кістозних синуситів, що перенесли FESS, певною мірою забезпечує відновлення основних функцій слизової оболонки порожнини носа, але не може вплинути на усі ланки етіопатогенетичних порушень, що виникають внаслідок самої хвороби та хірургічної травми – як наслідка любого хірургічного втручання. Тому проблема розробки нових доступних і вискоєфективних способів корекції післяопераційних порушень залишається актуальним завданням і вимагає від клініцистів подальших досліджень [21-23].

У значній більшості випадків досягнення клінічної нормалізації стану слизової оболонки порожнини носа та ураженої полікістозним процесом слизової оболонки носа – є складним клінічним завданням. Із цієї причини для покращення процесів регенерації слизової оболонки можуть бути використані хірургічні підходи котрі б, зважаючи на особливості локалізації кістозних утворень, мінімізували хірургічну травму, не призводили до руйнації

функціонального механізму остіомеатального комплексу і забезпечували медикаментозний захист для мінімізації вірогідності переходу процесу у бактеріальне або грибкове запалення [23, 24]. Причому такий медикаментозний захист не повинен мати токсичну дію, уповільнювати репаративні процеси та негативно впливати на основні функціональні складові системи захисту слизової оболонки [25].

Враховуючи останні літературні дані, одним з біологічно активних хімічних речовин, що може вплинути на ці процеси, з мінімально можливими побічними ефектами є препарат мірамістин, що може використовуватись для місцевого використання в післяопераційному періоді FESS [26].

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація виконана на базі кафедри оториноларингології з офтальмологією Полтавського державного медичного університету згідно з планом наукових досліджень за темами «Реабілітація пацієнтів після функціональної ендоскопічної риносинусохірургії» (№ держреєстрації 0120U104016; 2021-2025 рр) та «Розробка та вдосконалення нових ендоскопічних підходів в лікуванні пацієнтів із ЛОР-патологією (№ державної реєстрації 00125U003391; 2025-2030 рр).

Мета дослідження: підвищення ефективності лікування хворих на хронічний верхньощелепний синусит з полікістозними змінами слизової оболонки шляхом оптимізації методу хірургічного лікування та застосування антисептичного засобу в післяопераційному періоді.

Завдання дослідження:

1. Розробити та обґрунтувати клініко-інструментальні критерії вибору оптимального хірургічного доступу для видалення полікістозно зміненої слизової оболонки верхньощелепних пазух на підставі аналізу даних комп'ютерної томографії та ендоскопічного обстеження;
2. Дослідити клініко-функціональні особливості перебігу післяопераційного періоду у пацієнтів, які перенесли оперативне лікування

хронічного в/щ синуситу із полікістозно зміненою слизовою оболонкою залежно від хірургічного доступу та засобу для місцевого застосування на підставі моніторингу результатів опитувальника SNOT-22, показників мукоциліарного кліренсу та об'єктивних змін слизової оболонки носової порожнини за шкалою Lund–Kennedy.

3. Визначити якісний та кількісний склад мікробіоти верхньощелепної пазухи у хворих на хронічний в/щ синусит із полікістозно зміненою слизовою оболонкою шляхом проведення мікробіологічного дослідження.

4. Вивчити ефективність комбінації різних хірургічних доступів до в/щ пазухи та антисептичного засобу для місцевого застосування Мірамістин на якісний та кількісний стан мікробіоти в/щ пазухи в лікуванні пацієнтів з хронічним в/щ синуситом.

5. Встановити морфофункціональні особливості та імуногістохімічну організацію структурних компонентів слизової оболонки верхньощелепної пазухи не ураженої патологічними змінами;

6. Визначити мікроскопічні, морфометричні та імуногістохімічні особливості процесів ремоделювання структурних компонентів слизової оболонки верхньощелепних пазух при її полікістозних змінах;

7. Оцінити частоту рецидивів кіст при хронічному верхньощелепному синуситі після хірургічних втручань на в/щ пазухах та використання в післяопераційному періоді антисептичного засобу для місцевого застосування Мірамістин шляхом аналізу результатів комп'ютерної томографії приносних пазух.

Об'єкт дослідження: хронічний верхньощелепний синусит з наявністю множинних кіст; слизова оболонка верхньощелепних пазух та її структурна організація при полікістозних змінах.

Предмет дослідження: мікробіота верхньощелепного синусу за умов хронічного риносинуситу; ендоскопічна картина порожнини носа, дані риноманометрії, мукоциліарний кліренс слизової оболонки порожнини носа;

адаптаційно-компенсаторні, регенераторні та дегенеративні реакції структурних компонентів слизової оболонки верхньощелепних пазух людини при її полікістозних змінах.

Методи дослідження: клінічні, інструментальні, гістологічні, імуногістохімічні, морфометричні, культуральні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів.

1. В представлений науковій праці проведено комплексне морфологічне, функціональне дослідження слизової оболонки носа та верхньощелепних пазух пацієнтів із ХВС, культуральне дослідження мікрофлори в різні етапи післяопераційного періоду із що дозволило розширити уявлення про етіо-патогенетичні механізми захворювання і визначати їхню діагностичну цінність в алгоритмах лікування пацієнтів.

2. Автором досліджено динаміку окремих функціональних показників: мукоциліарного кліренсу слизової оболонки носа та стану носового дихання за даними ринопневмометрії в ході лікувального процесу, проведено їх кореляцію до клінічних функціональних показників верхніх дихальних шляхів у процесі застосування різних методів лікування ХВС.

3. Вперше порівняно ефективність хірургічного лікування пацієнтів з хронічним верхньощелепним синуситом та полікістозними змінами слизової оболонки відповідно до УКПМД та доповненого клінічного протоколу з використання розчину мірамістину.

4. Вперше проведено динамічну оцінку впливу розчину мірамістину на мікробіом слизової оболонки верхньощелепного синуса, що дозволяє стверджувати про позитивну антимікробну дію та покращує післяопераційне ведення пацієнтів.

5. Вперше порівняно методи хірургічного втручання на верхньощелепному синусі та описано критерії їх вибору, що дозволяє зберегти природні шляхи вентиляції та дренивання синуса за певних умов.

6. Вперше встановлено, що у пацієнтів яким було проведено НМД темпи відновлення МЦК були швидшими, а суб'єктивні відчуття якості життя після операції нижчими згідно опитувальника SNOT-22.

7. Вперше використано бужування природнього отвору при проведенні НМД, що дозволяє провести догляд за прооперованим синусом в ранньому післяопераційному періоді.

8. Вперше встановлено, що використання розчину мірамістину в післяопераційному періоді дозволяє досягти швидших результатів покращення якості життя пацієнтів на що вказують дані опитувальника SNOT 22 на 5-у та 10-у добу.

9. Вперше встановлено, що використання розчину мірамістину в післяопераційному періоді сприяє швидшому відновленню показників МЦК, чим досягається скоріше відновлення функції носа у пацієнтів 3-ї та 4-ї груп порівняно з пацієнтами 1-ї та 2-ї груп.

10. У дисертаційній роботі вперше здійснено комплексне морфологічне, морфометричне та імуногістохімічне дослідження структурних компонентів слизової оболонки верхньощелепної пазухи людини при полікістозних змінах із урахуванням стану покривного епітелію, власної пластинки, мікроциркуляторного русла, залозистого компонента та локальних імуноклітинних реакцій.

11. Вперше встановлено, що полікістозні зміни слизової оболонки верхньощелепної пазухи характеризуються не ізольованим формуванням кістозних порожнин, а розвитком багаторівневого ремоделювання, яке охоплює епітеліальний, стромальний, судинний і залозистий компоненти та має стадійний характер.

12. Уперше морфометрично доведено, що при полікістозних змінах слизової оболонки верхньощелепної пазухи відбувається закономірна перебудова епітеліального шару, яка супроводжується зміною його товщини,

порушенням співвідношення війчастих і келихоподібних клітин та втратою морфологічних ознак повноцінного мукоциліарного апарату.

13. Уперше показано, що одним із провідних механізмів патоморфогенезу полікістозних змін є структурно-функціональна дезорганізація гемомікроциркуляторного русла, яка проявляється реактивною перебудовою артеріол, капілярів і венул, розвитком застійно-дисциркуляторних розладів, підвищенням судинної проникності та ознаками ангиогенетичної активації.

14. Вперше встановлено морфологічний взаємозв'язок між деформацією, дилатацією та обструкцією протоково-залозистого апарату, перигландулярним фіброзом і формуванням кістозних порожнин, що дає підстави розглядати залозистий компонент як одну з ключових ланок розвитку полікістозної трансформації слизової оболонки верхньощелепної пазухи.

15. Уперше імуногістохімічно охарактеризовано клітинні механізми локального ремоделювання слизової оболонки верхньощелепної пазухи при полікістозних змінах та встановлено, що вони супроводжуються активацією проліферативних процесів, макрофагальною реакцією, посиленням Т- і В-лімфоцитарної інфільтрації та перебудовою ендотеліального компонента мікросудин.

16. Вперше доведено, що за умов полікістозних змін без вираженого запального компонента формується відносно компенсований варіант хронічного ремоделювання, тоді як при приєднанні запального процесу розвивається більш активний деструктивно-запальний і ангиопроліферативний фенотип змін слизової оболонки.

17. Уперше обґрунтовано, що сукупність морфологічних, морфометричних та імуногістохімічних ознак може бути використана як підґрунтя для уточнення патоморфологічних критеріїв оцінки полікістозних змін слизової оболонки верхньощелепної пазухи та поглиблення уявлень про механізми їх розвитку.

Практичне значення отриманих результатів.

1. Рекомендується застосовувати серединну максилотомію у пацієнтів із хронічним верхньощелепним синуситом, що супроводжується полікістозними змінами слизової оболонки за наявності змін в ділянці остіомеатального комплексу, зокрема бульозних змін гачкоподібного відростка, додаткового отвору верхньощелепної пазухи та клітин Галера, доцільно виконувати максилотомію через середній носовий хід з метою відновлення адекватного дренивання та аерації верхньощелепної пазухи.

2. Рекомендується застосовувати максилотомію через нижній носовий хід у пацієнтів із хронічним верхньощелепним синуситом, що супроводжується полікістозними змінами слизової оболонки, за умови відсутності змін в остіомеатальному комплексі. Доцільно виконувати втручання через нижній носовий хід із формуванням тимчасового отвору з подальшим його закриттям, що дозволяє зберегти фізіологічний шлях дренивання та вентиляції верхньощелепної пазухи.

3. Проведено комплексну оцінку післяопераційного періоду у пацієнтів з хронічним верхньощелепним синуситом та полікістозними змінами слизової оболонки шляхом аналізу суб'єктивної оцінки якості життя пацієнтів опитувальником SNOT-22, дослідження активності мукоциліарної транспортної системи та об'єктивної оцінки стану слизової оболонки порожнини носа за шкалою Lund-Kennedy. Використання цих методів розширює розуміння післяопераційного перебігу у пацієнтів.

4. Аналіз якісного складу та популяційного рівня мікробіоти верхньощелепної пазухи у пацієнтів з хронічним верхньощелепним синуситом та полікістозними змінами слизової оболонки може стати підґрунтям для призначення емпіричної антибактеріальної терапії в епоху антибіотикорезистентності у пацієнтів в Полтавській області.

5. Рекомендується включати місцеве застосування розчину мірамістину в післяопераційному періоді у пацієнтів із хронічним

верхньощелепним синуситом, що супроводжується полікістозними змінами слизової оболонки. Застосування мірамістину сприяє зниженню мікробного навантаження на ушкоджену слизову оболонку, профілактиці бактеріальних ускладнень, покращенню морфофункціонального стану слизової оболонки та якості життя пацієнтів. Доцільно розглядати його як альтернативу або доповнення до місцевої антибактеріальної терапії з урахуванням зростання антибіотикорезистентності.

6. Рекомендується застосовувати розчин мірамістину для покращення процесів репарації слизової оболонки у післяопераційному періоді за рахунок зниження мікробного навантаження та створення сприятливих умов для її відновлення.

7. Одержані результати розширюють практичні можливості морфологічної оцінки слизової оболонки верхньощелепної пазухи людини при полікістозних змінах та можуть бути використані для удосконалення патогістологічної діагностики, диференційної морфологічної оцінки й об'єктивізації ступеня структурного ремоделювання її компонентів.

8. Встановлені морфологічні, морфометричні та імуногістохімічні критерії дають змогу підвищити точність верифікації полікістозних змін слизової оболонки верхньощелепної пазухи, розмежовувати компенсаторно-адаптаційні, запально-деструктивні та фіброзно-ремоделювальні прояви патологічного процесу.

9. Отримані дані щодо стану покривного епітелію, мікроциркуляторного русла, залозистого апарату та локальних імуноклітинних реакцій можуть бути використані як морфологічне підґрунтя для уточнення патогенетичних механізмів розвитку полікістозних змін і обґрунтування диференційованих підходів до їх клінічної інтерпретації.

10. Запропонований комплекс морфометричних показників може бути застосований у практиці патоморфологічних досліджень для стандартизації опису гістологічних препаратів, зменшення суб'єктивності морфологічного

висновку та підвищення відтворюваності результатів.

11. Результати імуногістохімічного дослідження з використанням маркерів проліферативної активності, макрофагальної, лімфоцитарної та ендотеліальної ланок можуть бути використані для поглибленої оцінки активності локального патологічного процесу та ступеня ремоделювання слизової оболонки верхньощелепної пазухи.

12. Основні положення дисертаційної роботи можуть бути впроваджені в навчальний процес на кафедрах оториноларингології та стоматології, щелепно-лицевої хірургії, патологічної анатомії, гістології, а також використані при підготовці навчально-методичних матеріалів, лекційних курсів і практичних занять.

Упровадження результатів досліджень. Результати проведеного дослідження впроваджені в практику й використовуються в лікувально-діагностичній роботі отоларингологічного відділення комунального підприємства "Полтавської обласної клінічної лікарні ім. М.В. Скліфосовського Полтавської обласної ради" та ЛДЦ «Приватна клініка «Безега і К».

Матеріали дисертаційної роботи використовуються під час проведення практичних занять із лікарями-інтернами, слухачами курсів тематичного удосконалення лікарів-отоларингологів, лікарів сімейної практики-загальної медицини.

Особистий внесок здобувача. Дисертантові належать ідея і методологічна розробка проведеного наукового дослідження. Ним здійснено аналіз клінічних і загальних лабораторних досліджень стосовно досліджуваних груп пацієнтів.

Автор дисертаційної праці брав безпосередню участь у проведенні всіх клінічних і лабораторних досліджень, приймав участь у проведенні хірургічних втручань у якості хірурга або першого асистента.

Оригінальні дослідження за темою дисертації опубліковані у співавторстві з науковим керівником, а розділи дисертаційної роботи написані самостійно.

Дисертант самостійно проаналізував і систематизував результати всіх фрагментів роботи, виконав статистичну обробку даних, сформулював висновки і рекомендації, висвітлив фактичний матеріал згідно з вимогами до оформлення дисертаційних робіт на науковий ступінь доктора філософії.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційного дослідження доповідались і обговорювались автором на наукових семінарах кафедри оториноларингології з офтальмологією Полтавського державного медичного університету, результати роботи також були представлені та обговорені на конференціях:

1. Дослідження грибкової етіології кістозних змін слизової оболонки максиллярного синуса. Міжнародна студентська наукова конференція «International medical students conference in Poltava (imedscop) 2023». – Полтава. – 23 березня 2023. *(усна доповідь)*

2. Особливості діагностики та комбіноване лікування грибкових максилітів з полікістозними змінами слизової оболонки носа. Науково-практична конференція оториноларингологів України «Сучасні технології діагностики та лікування в оториноларингології». – 1-3 жовтня 2023. – Львів. *(стендова доповідь)*

3. Особливості діагностики та комбінованого лікування грибкових максилітів з полікістозними змінами слизової оболонки носа. Науково-практична конференція «Особливості надання оториноларингологічної допомоги в умовах воєнного стану». – 24 листопада 2023. – Полтава. *(стендова доповідь)*

4. Особливості діагностики та комбінованого лікування грибкових максилітів з полікістозними змінами слизової оболонки носа. Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених «Медична наука 2023». – 1 грудня 2023. – Полтава. *(усна доповідь)*

5. Мікотичне ураження слизової оболонки максиллярного синусу з полікістозними змінами. XVI науково-практичній конференції з міжнародною

участю «Спеціальні питання діагностики та лікування захворювань лор-органів, краніофасіальної ділянки та органа зору». – 19 квітня 2024 – Київ. *(усна доповідь)*

6. Мікотичне ураження максиллярного синуса з полімікробіозними змінами слизової оболонки. Науково-практична конференція «Рино- та отогенні внутрішньочерепні і орбітальні ускладнення: сучасні погляди на діагностику та лікування у воєнний час». – 21 червня 2024 – Полтава. *(усна доповідь)*

7. Діагностика та комбіноване лікування грибкового максиліту з полімікробіозними змінами. Науково-практична конференція оториноларингологів України «Полтавський оториноларингологічний форум». – 8 листопада 2024 – Полтава. *(усна доповідь)*

8. Діагностика та комбіноване лікування грибкового максиліту з полімікробіозними змінами. Науково-практична конференція «Діагностика та лікування в оториноларингології в сучасних умовах». – 30.09.2024-01.10.2024 – Івано-Франківськ. *(стендова доповідь)*

9. Полімікробіоз слизової оболонки максиллярного синуса грибової етіології. Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених «Медична наука 2024». – 5 грудня 2024 – Полтава. *(усна доповідь)*

10. Діагностика та комбіноване лікування верхньощелепного синуситу з кістозними змінами та грибовою інвазією. Науково-практична конференція оториноларингологів України «Сучасні стратегії діагностики, лікування та реабілітації в оториноларингології». – 28-30 вересня 2025 – Івано-Франківськ. *(стендова доповідь)*

11. Хронічний кістозно-гіперпластичний верхньощелепний синусит. Всеукраїнська науково-практична конференція Полтавський оториноларингологічний форум – 2025 «Сучасні ендоскопічні підходи в лікуванні пацієнтів із ЛОР-патологією». – 31 жовтня 2025 – Полтава. *(усна доповідь)*

Публікації. Основні положення дисертації висвітлені в 12 наукових публікаціях, із них 3 статті у наукових фахових виданнях України категорії Б, 1 стаття у науковому виданні України, яке входить до наукометричної бази Scopus, 1 стаття у періодичному науковому виданні, яке входить до наукометричної бази Web of science, 7 тезових робіт у збірниках матеріалів конференцій.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційну роботу викладено українською мовою на 317 сторінках комп'ютерного тексту, вона складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури, який містить 326 роботи, із них 37 – кирилицею і 289 – латиницею. Дисертація ілюстрована 17 таблицями та 61 рисунком.

РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Анатомо-фізіологічні аспекти верхньощелепного синусу

Єдині дихальні шляхи – це термін, який використовувався протягом останніх двох десятиліть і визначає загальні функції, гомеостаз та імунну систему верхніх і нижніх дихальних шляхів. До цього слизового органу відносяться ніс, приносіві пазухи, носоглотка, гортань, трахея, бронхи і бронхіоли. Серед параназальних синусів виділяють чотири пари: верхньощелепну, решітчасту, лобову та клиноподібну. Спільні гомеостатичні та імунні системи верхніх і нижніх дихальних шляхів складають основу відносно недавньої концепції єдиних дихальних шляхів [27].

Анатомія порожнини носа і приносівих пазух одна з найбільш різноманітних в організмі людини. Через їх складну тривимірну структуру та багато морфологічних варіацій розуміння цих анатомічних аспектів має першочергове значення для хірургічного лікування [28, 29].

Верхньощелепна пазуха лежить у тілі верхньощелепної кістки та є найбільшою та першою в філогенетичному розвитку серед приносівих пазух [30]. Цей синус являє собою порожнину приблизно пірамідальної форми з основою, прилеглою до носової порожнини, із тупою вершиною, спрямованою до виличної кістки. Вона має кілька синусових западин: альвеолярну западину, спрямовану донизу; виличну западину, спрямовану латерально; змінну піднебінну западину (продовження альвеолярної западини) між дном носової порожнини та склепінням ротової порожнини та підочноямкову западину, спрямовану догори, яка обмежена орбітальною поверхнею верхньої щелепи [31-33].

Ніс і параназальні синуси вислані псевдобагатошаровим війчастим (респіраторним) епітелієм з численними келихоподібними клітинами, які підтримуються власною пластинкою судин, що містить серозні та слизові залози та численні тонкостінні венули. Разом епітелій і власна пластинка складають слизову оболонку. Слизова оболонка, що вистилає ніс і приносіві пазухи,

зв'язана з підлягаючим окістям, і цей слизово-окісний шар зазвичай називають мембраною Шнайдера [33, 34].

Нормальна слизова оболонка верхньощелепної пазухи візуалізується як тонка, гладка тканина на внутрішній поверхні стінок синуса. Гістологічно, ззовні до середини, даний шар складається з окістя, сильно васкуляризованої власної пластинки та тонкого шару псевдобагатошарового стовпчастого миготливого епітелію [35]. Стовбурові клітини, розташовані переважно в періостальному шарі, мають остеогенний потенціал, і вважається, що вони відіграють важливу роль у загоєнні кістки при травмах, проведенні синус-ліфтингу для збільшення кісткової маси альвеолярного відростку в задніх відділах максилярного синуса для подальшого імплантування [34-36].

Існує велика дискусія щодо товщини нормальної слизової оболонки синусу. Більшість авторів приймають більше 2–3 мм як патологічне потовщення слизової оболонки. Слизова оболонка у чоловіків товща, ніж у жінок, і в обох статей товщина слизової оболонки зменшується в напрямку спереду назад [33, 36].

Основним захисним механізмом дихальних шляхів для захисту від вдихуваних забруднюючих речовин, алергенів і патогенів є мукоциліарний кліренс [35-37]. Його функціональні компоненти включають війки та захисний слизовий шар, який секретується келихоподібними клітинами в епітелії та слизовими залозами у власній пластинці. Дія слизу полягає у затримці дрібних частинок пилу у повітрі, що вдихаються через ніс. Слиз складається з двох шарів: внутрішнього водянистого шару золю, який омиває війки, дозволяючи їм легко рухатися, і поверхневого товстого, липкого шару гелю, який контактує з повітрям. Війки діють узгоджено, переміщуючи шар гелю та захоплені частинки (зі швидкістю близько 6 мм на хвилину) до отвору пазухи, а звідти до носової порожнини та в напрямку носоглотки. Якщо провести умовну фронтальну площину через передні кінці середніх носових раковин, то війки які знаходять

на слизовій спереду від цієї площину мають напрямок руху в сторону ніздрів, ті що позаду в сторону носоглотки [38, 39].

Варто відмітити особливості переміщення секрету до співустья верхньощелепної пазухи: а) швидкість переміщення секрету в різних ділянках неоднакова, з наближенням до співустья вона зростає; б) рух секрету спрямовано не по прямій лінії, а описує траєкторію, кривизна якої може бути різною; в) за наявності на латеральній стінці кількох співустьєв рух секрету завжди спрямовано до основного; г) в окремих випадках за наявності кількох співустьєв спостерігається порочне кругове переміщення слизу, коли він циркулює від одного до іншого співустья, внаслідок чого виникає синдром рециркуляції слизу [40, 41].

Додатковими функціями приносних пазух є мінімізація кісткової маси черепа, та водночас забезпечення контурів, покращення резонансу голосу та функціонування, як зони змінання при серйозній травмі середньої частини обличчя, діючи разом із кількома тонкими з'єднаними кістками, які підтримують та оточують приносні порожнини [42]. Деякі автори вважають параназальні синуси рудиментарними утвореннями, які не відіграють істотної ролі у функціонуванні організму [43].

Середні об'єми верхньощелепної пазухи змінюються залежно від етнічної приналежності та, як правило, більші в японців і корейців [44, 45]. А її межі з віком відносно рівномірно збільшуються у трьох напрямках, з незначною перевагою росту в ширину [46].

Вимірювання розмірів пазухи дорослих істотно відрізняються в різних дослідженнях; діапазон розмірів 38-45 мм в довжину, 25-35 мм в ширину і 36-45 мм у висоту. Середній об'єм гайморової порожнини за результатами кількох досліджень становить 150 мм з діапазоном 100–250 мм [47-49].

Деякі дослідження показали відсутність змін об'єму пазухи в залежності від стану зубного ряду (наявність або відсутність премолярів або молярів), так і зменшення об'єму в дорослому віці [50].

Щодо протяжності пазухи слід зазначити, що передній і задній краї верхньощелепного синусу найчастіше розташовані в областях першого премоляра (49 %) і другого моляра (84 %) відповідно [51]. При значному ступені пневматизації передня западина пазухи може поширюватися до верхівки ікла, і це пов'язано з медіальним розширенням піднебінної западини між піднебінням і дном носової порожнини. У 17 % пацієнтів спостерігається асиметрія пневматизації верхньощелепних синусів з обох сторін [52, 53].

У будові верхньощелепного синусу виділяють перегородки, які являють собою тонкі, лінійні або криволінійні пластинки кортикальної кістки, які зазвичай відходять від дна пазухи та поділяють антрум на відділи (бухти) і зустрічаються в літературі із середньою поширеністю 29 % [54]. Багатоплощинний аналіз набору об'ємних даних, отриманих за допомогою конусно-променевої комп'ютерної томографії, є єдиним точним способом оцінки перегородок, а також дна пазух загалом. Форма перегородки описується як перевернута готична арка, що виникає з нижньої або нижньолатеральної стінок синуса; вони мають вінцеву або косу орієнтацію та виступають угору [46, 51, 55].

Вважається, що первинні перегородки утворюються під час ембріонального розвитку середньої зони обличчя. З іншого боку, існує думка, що вторинні перегородки утворюються внаслідок резорбції кісткової тканини в основі синуса внаслідок атрофії альвеолярного відростка після втрати зубів в процесі пневматизації верхньощелепної пазухи. Selcuk та співавтори виявили, що положення антральних перегородок часто було вертикальним спереду та горизонтальним ззаду, і встановили значну кореляцію між локалізованими спереду перегородками верхньощелепної пазухи та розширенням підчочномкової щілини. Вважається, що перегородки зміцнюють структуру пазухи та покращують функцію жування. В літературі також повідомлялося, що вони можуть заважати ендоскопічним хірургічним процедурам на синусах,

таким як видалення стороннього тіла (пломбувального матеріалу, коренів зубів, тощо), патологічної слизової оболонки пазух, кіст [56, 57].

Серед основних висновків багатьох досліджень, що оцінюють синусові перегородки слід відзначити:

- a. Первинні та вторинні перегородки є загальнопоширеними, їх можна побачити у 50 % задніх верхньощелепних сегментів, як за умов наявності зубів, так і при адентії.
- b. Перегородки, виявлені в беззубій верхній щелепі, коротші, ніж у пацієнтів без адентії.
- c. Деякі автори вважають перегородкою утвір висотою більше 2,5мм; коротші перегородки краще описувати як хребці.
- d. Наявність перегородок пов'язана з більш тонкою слизовою оболонкою пазух [55, 58, 59].

Перегородки верхньощелепної пазухи також спостерігаються в передньоверхній частині пазухи у поєднанні з латерально розташованими ектопічними передніми решітчастими повітряними клітинами (клітинами Галлера). Вони складають 23 % усіх перегородок гайморової порожнини [58].

Терміни остіомеатальна одиниця і остіомеатальний комплекс використовуються як синоніми для опису загального дренажу передніх синусів. Це функціональна одиниця, а не чітко визначений анатомічний термін, який включає гирло верхньощелепного синусу, решітчастого лабіринту, крилоподібний відросток, півмісяцевий отвір, передні решітчасті повітряні клітини та лобну кишеню, яка є дренажним каналом лобної пазухи. Уражена слизова оболонка остіомеатального комплексу порушує вентиляцію та мукоциліарний кліренс усіх трьох передніх синусів (лобного, передніх клітин решітчастого лабіринту та максилярного синусів) і призводить до захворювання передньої групи параназальних пазух [60-63].

Додатковий верхньощелепний отвір може бути виражений у низки популяції (20-50 %). Він розташований на 5-10 мм вище місця прикріплення

нижньої носової раковини і часто відкривається до латеральної стінки носа і рідко до вивідного отвору. Можливим механізмом розвитку додаткових верхньощелепних отворів є порушення функціонування основного отвору за рахунок набряку слизової оболонки або гіперпластичних змін внаслідок хронічного синуситу або інших анатомічних та патологічних факторів у середньому носовому ході, що призводить до розриву дуплікатури слизової оболонки в передній або/та задній фонтанелі латеральної стінки порожнини носа. Передня фонтанелла знаходиться між слізним відростком нижньої носової раковини та гачкоподібним відростком, задня - між гачкоподібним відростком та решітчастим відростком нижньої раковини. Залежно від цього додаткові співустя відповідно поділяються на передні та задні.[64, 65].

Численні дослідження з використанням конусно-променевої комп'ютерної томографії оцінювали зв'язок розташування апексів молярів верхньої щелепи з дном верхньощелепного синусу. Проведене дослідження продемонструвало їх тісний зв'язок у 35 % групи дослідження. У 25 % дно пазухи було на рівні верхівок коренів, що було продемонстровано на коронарних реконструкціях, а у 10 % пацієнтів дно простягалось нижче рівня апексів, зазвичай між, а не навколо коренів. У решті 65 % випадків дно пазухи було вище за верхівки зубів. Середня відстань між дном синуса та апексами зубів становила 7 мм у ділянці першого премоляра та 2 мм у ділянці другого моляра, причому найкоротша відстань перекривала верхівку дистального щічного кореня другого моляра. Декілька досліджень показали, що середня відстань від верхівок коренів зубів до дна верхньощелепної пазухи зменшується з віком [66-68].

Таким чином, слід зазначити, що верхньощелепна пазуха має певні індивідуальні мінливості будови, пов'язані із національними, віковими, статевими характеристиками та наявністю або відсутністю зубів. Подібні особливості структури верхньощелепної пазухи значним чином впливають на

функціональні можливості даного синусу, та обов'язково повинні бути враховані при плануванні та проведенні оперативних втручань.

1.2 Роль мікробного фактору в розвитку хронічного риносинуситу

Проблемні питання ХРС на сьогодні не втрачають своєї актуальності, що обумовлено значною поширеністю даної нозологічної одиниці в світі серед усіх вікових категорій, наявністю та вираженістю суб'єктивних та об'єктивних симптомів, які призводять до погіршення якості життя пацієнтів з подальшим обмеженням продуктивності їхньої праці, фізичної, соціальної та інших видів активностей, а також зростанням економічного тягаря захворювання [69-72].

Методи та засоби лікування ХРС, які існують на сьогодні, рекомендовані європейськими та вітчизняними клінічними протоколами та настановами, не завжди дозволяють досягти бажаних результатів, а неналежне лікування та / або порушення його режиму може привести до розвитку риногенних внутрішньочерепних та орбітальних ускладнень. В останні роки змінюються погляди щодо класифікації, патофізіології, діагностики та лікування ХРС, ретельно досліджуються питання етіологічної значущості та впливу різних чинників на розвиток даного захворювання [4, 73,74;].

Виникнення та розвиток хронічного риносинуситу пов'язаний з впливом чисельних системних та місцевих чинників. До системних чинників належить наявність у людини генетичної схильності, супутньої патології, переважно з боку дихальної системи та шлунково-кишкового тракту (бронхіальна астма, ХОЗЛ, ГЕРХ), цукрового діабету, муковісцидозу, аутоімунних захворювань тощо. Місцеві чинники визначаються анатомічними особливостями (варіаціями) будови остіомеатального комплексу та носової перегородки, впливом мікробного фактору, шкідливих звичок (куріння), дисбіотичними станами слизової оболонки носової порожнини та приносних пазух, порушенням мукоциліарного транспорту, змінами фізико-хімічних характеристик назального слизу (синоназальної рідини) [75, 79].

На сьогодні зростає увага науковців і до вивчення ролі мікроорганізмів різних таксономічних груп у виникненні хронічного запального процесу в приносних пазухах. Чисельні дослідження доводять провідну роль в етіології ХРС аеробної та факультативно анаеробної умовно-патогенної та патогенної мікробіоти [80]. За умов зниження резистентності макроорганізму можуть спостерігатися зміни властивостей умовно-патогенних мікроорганізмів, внаслідок чого відбувається зростання їхнього патогенного потенціалу, що забезпечує здатність мікроорганізмів віднаходити, прикріплюватися, колонізувати тканини організму господаря та викликати запальний процес. Тому наразі роль умовно-патогенних мікроорганізмів, здатних спричиняти розвиток запальних процесів в приносних пазухах, продовжує вивчатися.

Широке використання ендоскопічних методів дослідження дозволило здійснювати забір біоматеріалу з приносних пазух більш обережно, малотравматично, без шкоди для слизової оболонки, а також визначити мікробний пейзаж кожної пазухи з найменшою ймовірністю його контамінації. Мікробіологічні дослідження слизової оболонки верхніх дихальних шляхів, які проводилися протягом останніх десятиліть, свідчать, що видовий склад мікробіоти приносних пазух в нормофізіологічних умовах є достатньо різноманітним, динамічним та залежить від низки чинників (наявності супутньої патології, характеру харчування, шкідливих звичок, умов праці, прийому певних лікарських засобів, вікових особливостей) [81, 82]. Резидентні аеробні та анаеробні мікроорганізми даного біотопу, відіграють ключову роль у підтримці їхнього здорового стану, перешкоджаючи процесам адгезії та подальшої колонізації потенційних патогенів.

Як у здорових людей, так і у осіб з наявністю запальних захворювань дихальної системи, коменсальні бактерії колонізують слизову оболонку по всій поверхні. При цьому найвища щільність колонізації аутомікробіоти спостерігається у верхній частині дихального тракту. За результатами власних досліджень Ramakrishnan V.R. визначив домінуючими мікроорганізмами приносних пазух

здорових людей бактерії родів *Staphylococcus*, *Corynebacterium* та *Propionibacterium* [83]. У своїх наукових роботах Brook I. встановив, що найпоширенішими видами в структурі мікробіоти приносових пазух є аеробні бактерії *S. pyogenes*, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, а також анаеробні мікроорганізми родів *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus spp.* [84]. Su WY зі своїми колегами зазначає, що при мікробіологічному вивченні приносових пазух у практично здорових осіб були виділені лише представники роду *Staphylococcus* та α -гемолітичні стрептококи [85.]. За даними Gordts F, при дослідженні мікробіологічного стану середнього носового ходу у дорослих і дітей за умов відсутності запальних захворювань приносових пазух, кількісна перевага належала клінічним ізолятам *S. epidermidis*, які визначалися у 35% випадків. Наступне місце за чисельністю займали нетоксигенні коринебактерії (*Corynebacterium spp.*), частка яких досягала 23%, мінімально кількісна позиція належала *S. aureus*, який був виділений лише у 8% обстежуваних. В дитячій популяції результати культурального дослідження слизової оболонки середнього носового ходу суттєво відрізнялися від результатів дорослих осіб. Так, *S. pneumoniae* був ідентифікований в 50% випадків, наявність *H. influenzae* підтверджено у 40% учасників дослідження, *M. catarrhalis* виявили в 34% обстежуваних [86]. В своїх наукових роботах Huttenhower C встановив превалювання *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* та бактерій родів *Propionibacterium*, *Corynebacterium*, *Moraxella* в структурі синоназальної мікробіоти здорових осіб [87]. В 2020 р. в рамках Міжнародного дослідження мікробіому приносових пазух Paramasivan з іншими дослідниками вивчили мікробіологічний стан середнього носового ходу за допомогою молекулярно-генетичного методу секвенування 16S рРНК у 410 пацієнтів в 13 установах та дев'яти країнах світу, щоб визначити видовий склад основних представників мікробіому приносових пазух у здорових пацієнтів та пацієнтів з хронічним риносинуситом. В результаті проведених досліджень, науковці встановили, що мікробіом даного біотопу був дуже варіабельним серед

окремих осіб та відрізнявся залежно від країни, але, попри ці особливості, його основу як у здорових осіб, так і у пацієнтів з хронічним риносинуситом, формували бактерії родів *Corynebacterium*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Haemophilus*, та *Moraxella*. Поруч із цим, в рамках даного наукового проекту було доведено, що в умовах хронічного запалення верхньощелепної пазухи відмічалось суттєве зниження відносної чисельності коринебактерій, до 40,3%, в порівнянні з референтними значеннями (проти 50,4% у здорових осіб). На тлі кількісного пригнічення коринебактерій спостерігалось незначне зростання популяції стрептококів. Чисельність інших домінантних представників мікробіому приносних пазух у пацієнтів з хронічним риносинуситом, відповідала кількісним показникам основних аутохтонних мікроорганізмів додаткових пазух здорових осіб [88.].

Грибкові мікроорганізми також на сьогодні відомі як компоненти мікробіому людини, але їхня роль в розвитку хронічного риносинуситу до цього часу залишається предметом постійних дискусій і натеper є невизначеною через недостатню кількість досліджень, присвячених всебічному оцінюванню стану грибкового мікробіому [89]. Сучасні наукові літературні джерела демонструють досить суперечливу інформацію щодо видового складу резидентних мікроміцетів носової порожнини та приносних пазух. Так, за даними Wagner Mackenzie В та колективу співавторів гриби роду *Malassezia* зазначалися домінуючими елементами в структурі грибкової мікробіоти носової порожнини та приносних пазух, частка яких становила 53,9%. Наступну за чисельністю позицію займали мікроміцети роду *Cladosporium*, які були виділені в 6,0% випадків [90]. За результатами власної роботи інші науковці висунули гіпотезу, що синергізм взаємодії грибкових мікроорганізмів з грампозитивними та грамнегативними бактеріями в складі мікробних асоціацій може посилювати вірулентність обох учасників та відігравати етіологічну роль в розвитку хронічного запалення приносних пазух, зокрема це стосується взаємного впливу дріжджоподібних грибів *Candida albicans* та бактерій роду *Pseudomonas*

[91]. На відміну від попередніх думок, американські дослідники в своїх наукових публікаціях спростовують етіологічну значущість грибкових мікроорганізмів, оскільки їхня наявність в синоназальному слизі пацієнтів з хронічним риносинуситом була доведена лише в 5% випадків [92].

Не зважаючи на те, що одностайної думки науковців щодо причини розвитку хронічного риносинуситу на сьогодні достеменно немає, а етіопатогенетичні механізми захворювання продовжують активно досліджуватися, більшість сучасних клініцистів переконливо визначає важливу роль мікроорганізмів у виникненні хронічного запалення приносних пазух [75, 81, 93]. На їх думку, визначення та детальна мікробіологічна характеристика збудників є важливим кроком в розумінні взаємозв'язку між етіологічним чинником та типом хронічного риносинуситу, особливостями клінічного перебігу, ефективністю лікування, а також прогнозом захворювання. Окрім цього, біологічні властивості патогенів можуть обумовлювати розвиток хронічного запального процесу, підтримувати та стимулювати його шляхом активації імунних клітин [94]. Чисельні дослідження вказують на відмінності у видовому спектрі основних збудників гострого та хронічного риносинуситу. Так, більшість наукових публікацій вказує на провідну етіологічну роль у виникненні гострого риносинуситу таких бактеріальних агентів як *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *H. influenzae* та *S. pyogenes*. Слід зазначити, що ці поширені респіраторні патогени є провідними збудниками гострого риносинуситу не тільки серед дорослих осіб, а й в дитячій популяції [84, 95]. Ключова роль в етіології хронічного запалення приносних пазух належить представникам родини *Streptococcaceae*, які в той же час є і домінантними представниками мікробної спільноти приносних пазух практично здорової людини [81, 84, 89, 96].

Польські дослідники відмічають, що патофізіологія ХРС є багатовекторною та обумовлена порушенням місцевих захисних реакцій, наявністю аутоімунних захворювань, кількісними та якісними змінами у складі

мікробіоти носової порожнини та приносових пазух, високим рівнем концентрації алергенів та інших забруднювачів у вдихуваному повітрі. На їх погляд, порушення балансу мікробіоти та розвиток дисбіотичних змін слизової оболонки носової порожнини та приносових пазух призводить до домінування потенційно патогенних мікроорганізмів. В цих умовах відбувається посилена мікробна контамінація, наслідком якої є десквамація в'їчастого епітелію з подальшим порушенням мукоциліарного кліренсу. Пошкоджений слизовий бар'єр сприяє адгезії мікроорганізмів, їхній активній колонізації, подальшій інвазії та penetрації вглиб епітеліальної тканини. Всі зазначені чинники негативно впливають на перебіг захворювання, стимулюють та підтримують хронічний запальний процес в приносових пазухах [97]. Колектив авторів із США також дотримується думки, що порушення здорової взаємодії коменсальних бактерій з місцевою імунною системою є критичним фактором, що зумовлює розвиток та прогресування хронічного риносинуситу [98].

В етіологічній структурі хронічного риносинуситу за результатами аналізу наукової літератури останнього десятиріччя, домінантними патогеном визначений вид *S. aureus*. Окрім цього було відмічено, що зростання популяції *S. aureus* супроводжується (характеризується) зниженням видової різноманітності мікробіому, вищими показниками повторних операцій після FESS та більш рефрактерним до запропонованої терапії запальним процесом приносових пазух [96, 99]. Роботи інших науковців встановили провідну роль видів *S. aureus*, *P. aeruginosa* та коагулазонегативних стафілококів в складі мікробіоти приносових пазух пацієнтів з хронічним риносинуситом. Особлива увага в цих дослідженнях приділена етіологічній ролі коагулазонегативного стафілококу *S. epidermidis*, який колонізує слизову оболонку носової порожнини та приносових синусів більшості практично здорових людей, але за певних умов може проявляти патогенну активність та викликати розвиток запального процесу [100]. Результати досліджень індійських отоларингологів також підтверджують дану інформацію та визначають наявність виду *S. aureus* в

мікробіологічних зразках 43% пацієнтів з ХРС. В цих же роботах зазначається, що представники *Klebsiella* spp. були виділені в 9% випадків. Грибкові мікроорганізми (*Aspergillus* spp. та *Candida* spp.) ідентифікували з приносових пазух 9% пацієнтів, що свідчило, за думкою авторів, про зростання етіологічного впливу представників царства Fungi в розвитку ХРС взагалі та даних мікроміцетів зокрема. Анаеробні мікроорганізми в ході дослідження не були виділені [101].

Інші науковці визначають наявність мікроміцетів *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus* spp. та *Malassezia* spp. в етіологічній структурі мікробіоти пацієнтів з ХРС. При цьому звертають увагу, що бактеріально-грибковий міжмікробне симбіонтне співіснування характеризується синергізмом взаємодії та обумовлює їхню інвазію та пенетрацію, що супроводжується негативним впливом на миготливий епітелій приносових пазух та сприяє розповсюдженню запального процесу [102]. Інші дослідники також в своїх наукових роботах, опублікованих значно пізніше, розділяють ці погляди. Вони дотримуються думки, що синергічна взаємодія грибкових та бактеріальних мікроорганізмів є одним із головних чинників, що сприяє патогенезу ХРС. Так, відмічено, що утворення мікробних асоціацій між *Candida albicans* та *Pseudomonas aeruginosa* призводить до посилення їхнього ступеня вірулентності та вираженості патогенних властивостей, що обумовлює персистуючий перебіг захворювання та знижує ефективність лікування [82, 103].

Результати сучасних досліджень свідчать про таксономічну різноманітність синоназальної мікробіоти як у практично здорових людей, так і у пацієнтів з риносинуситом. До складу мікробіому приносових пазух в нормофізіологічних умовах та при хронічних запальних процесах входять численні види коменсальних та умовно патогенних бактеріальних та грибкових мікроорганізмів. Порушення оптимального балансу кількісного та якісного складу коменсальної мікробіоти сприяє посиленій колонізації, інвазії та пенетрації умовно патогенних бактерій та мікроміцетів в слизову оболонку

приносних пазухах, що детермінує розвиток патофізіологічних механізмів хронічного риносинуситу, ускладнює перебіг захворювання та обумовлює недостатню ефективність лікування. Тому розробка оптимальних терапевтичних стратегій ХРС з можливістю впливу на стан синоназального мікробіому, є актуальною задачею питанням сучасної оториноларингології.

Розповсюдженість мікотичних інфекцій приносних пазух зазнає постійного зростання у всьому світі [104]. Збудники можуть потрапляти у синуси через дихальні шляхи, що призводить до колонізації мікроорганізмів як в легенях, так і в приносних пазухах, як частини нормальної мікрофлори. Колонізація відрізняється від інфекції, оскільки не у кожного пацієнта колонія розвивається в грибкову інфекцію. Характер взаємодії грибів з імунною системою хазяїна визначає розвиток інфекції або її відсутність [105-108].

Наявність грибів у слизовій оболонці носа та приносних пазух реєструється як у здорових осіб, так і у хворих на хронічний синусит. Це може бути пов'язано з широкою присутністю грибових спор у вдихуваному повітрі. Не зважаючи на даний спосіб зараження, захворювання не є контагіозним. Найпоширенішим видом мікотичних збудників, що колонізує слизову оболонку носа та приносних пазух і викликає грибовий синусит, є *Aspergillus* spp., у тому числі *Aspergillus fumigatus* (90 %), *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus*, *A. terreus* і *A. nidulans*. Деякі гриби, такі як, *Pseudallescheria boydii* та представники *Fusarium* spp. можуть бути помилково прийнятими за аспергіли за умов проведення цитологічного та гістологічного досліджень [80, 109-111].

Відмічається підвищення частоти ураження гіаліновими нитчастими грибами, які раніше не мали патогенних властивостей, але стали залучені до серйозних та інвазійних захворювань, які часто не піддаються стандартному лікуванню. Встановлено, що *Acremonium*, рід сапрофітних грибів, які зустрічаються в ґрунті, на поверхні рослинах або комах, є рідкісною причиною захворювань у людей. Тим не менш, нещодавно ці гриби були описані, як джерело місцевих і системних інфекцій у пацієнтів із факторами схильності,

такими як паління, захворювання серцево-судинної системи, імунодефіцитні стани [112-114].

При аналізі медичної літератури, відмічено, що деякі дослідники пов'язують наявність ниткоподібних грибів у верхньощелепній пазусі з ендодонтичним лікуванням кореневих каналів, які знаходяться в тісному контакті з верхньощелепною порожниною. Наявність ниткоподібних грибів у кореневих каналах зубів з некрозом пульпи та апікальним періодонтитом була виявлена вперше Gomes зі співавторами у 2010 [115]. Останні дослідження показали, що ендодонтичне лікування молярів є суттєвим фактором ризику виникнення грибкових осередків у верхньощелепній пазусі [116-121].

Аспергільоз переважно спостерігається в теплих і вологих кліматичних умовах. Патогенез пояснюється місцевою інвазивністю та реакціями гіперчутливості I і III типів. Факторами, що обумовлюють схильність до інвазивності у здорових дорослих є локальна обструкція природніх отворів приносних пазух, тривалий перебіг захворювання, неправильне лікування неінвазивної форми синуситів та імунний статус пацієнта [122-124].

Збільшення кількості випадків аспергільозу може бути обумовлене розвитком діагностичних методів, а також широким використанням антибіотиків широкого спектру дії, збільшенням числа пацієнтів з імунодефіцитом. Більш часта поява аспергільозу приносних пазух в середньому та старшому віці може бути пов'язана з порушенням транспортної функції війок слизової оболонки, що призводить до аномального дренажу пазухи та підвищеного ризику розвитку грибкового осередку ураження [125].

Грибковий параназальний синусит поділяється на інвазивну та неінвазивну форму. Інвазивний риносинусит може мати перебіг гострого інвазивного або фульмінантного, а також хронічного інвазивного чи хронічного гранулематозного [126].

Неінвазивна форма представлена сапрофітними інфекціями, грибковими осередками та алергічним грибковим риносинуситом. Найпоширенішою

формою неінвазивного грибкового синуситу є так звані грибкові осередки (грибкові «кульки»). Гістопатологічне дослідження з оцінкою грибкової васкулярної інвазії та ступеня руйнування кісткової тканини є корисним при проведенні диференційної діагностики [127, 128]. Інвазивне запалення розвивається протягом 4 тижнів та найчастіше виникає у пацієнтів з імунодефіцитними станами, які розвиваються в наслідок хронічних запальних захворювань, цукрового діабету, муковісцидозу, тощо. Неінвазивні форми частіше охоплюють лише слизову оболонку синусів у пацієнтів із нормальною імунною системою [129-131]. Гострий інвазивний фульмінантний риносинусит визначається, як опосередкована імуноглобуліном Е імунна відповідь, викликана грибковими антигенами та діагностується на підставі характерних даних КТ пазух, клінічних симптомів хронічного синуситу, наявності поліпів, інвазії міцелію підтверджених результатами мікробіологічних, гістологічних, серологічних досліджень та шкірних прик-тестів [132, 133].

За даного захворювання часто формується густий запальний ексудат, який називається «алергічним муцином» або «еозинофільним муцином», який визначається як чіпкий слиз, наповнений грудками еозинофілів і вільними еозинофільними гранулами. Цей дуже в'язкий коричнево-зелений слиз може призвести до компресії сусідніх структур, таких як орбіта [134-136].

Певні епідеміологічні дослідження виявили лише 1-2 % таких пацієнтів з позитивною шкірною прик-пробою, демонструючи дуже мало доказів на користь припущення, що алергія спричиняє схильність до назального грибкового поліпозу через наявність водянистої ринореї та набряку слизової [137].

Найпоширенішою скаргою у таких пацієнтів є біль в ділянці обличчя (75 % пацієнтів), закладеність носа (60 %), гнійні виділення з носа (9 %) та інші скарги, наприклад, зубний біль, порушення нюху [138-140].

Рання діагностика даних процесів є важливою, оскільки ураження можуть швидко прогресувати та мати деструктивний характер і навіть призводити до

летальності. Ці ураження можуть імітувати клінічно та рентгенологічно злоякісні процеси. Для адекватного та належного лікування необхідна гістологічна та мікробіологічна діагностика [141-144].

Для діагностики грибкової етіології при запальних захворюваннях параназальних синусів може використовуватись аспіраційна біопсія. У літературі є лише поодинокі випадки, які описують діагностику синусових мікозів за допомогою цитологічного дослідження. Підтвердити діагноз грибкового синуситу можна, при виявленні грибкових профілів. Розпізнавання гриба важливо в мазках, при цьому слід зазначити, що еритроцити, лейкоцити, перефарбовані оголені ядра, а також сторонні матеріали, такі як органічні та неорганічні волокна, можуть імітувати структурних елементів клітин грибів . Крім того, грибкові структурні компоненти погано забарвлюються звичайними барвниками, тому для їх виділення необхідні спеціальні забарвлення, такі як срібні просочення [141, 145]. Традиційним методом та золотим стандартом в діагностиці мікозів є мікологічне культуральне дослідження. Проведені дослідження вказують на низьку чутливість даного методу. Так чутливість гемокультури для дріжджів складає 50-95 %, а для цвілевих грибів 1-5 %, однак культивування при температурі 35⁰ збільшую відсоток на 31, порівняно з культивування при 25⁰. Деякі дослідження вказують, що позитивний ріст *Aspergillus* виявлено у 25 – 50 % реципієнтів на трансплантацію, які мали позитивний молекулярний тест та встановлений діагноз інвазивного аспергільозу [146-150].

Окрім того, важливо ідентифікувати різні види грибів, оскільки їх визначення впливає на якість етіотропного лікування. Тонкі перегородчасті гіфи шириною 3–4 мікрони з гострим кутом розгалуження характерні для аспергіл, тоді як широкі асептовані гіфи з неправильним тупокутним розгалуженням спостерігаються у фікоміцетів (*Mucor* і *Rhizopus*). Іншим хронічним гранульоматозним інфекційним розладом, який зазвичай спостерігається в даній локалізації, є *риноспоридіоз*, який викликається *Rhinosporidium seeberi*.

Цитологічні мазки показують базофільні ендоспори та аморфний еозинофільний дебрис [151-154]. Офтальмологічні та неврологічні ускладнення спостерігаються при інвазивних формах і навіть можуть бути летальними, тому вкрай необхідно своєчасно встановити діагноз [104]. Грибкові осередки цього мікроорганізму зазвичай виникають односторонньо, та їх можна диференціювати від злоякісної пухлини на безконтрастній комп'ютерній томографії за характерними явищами кальцифікації [155].

Хоча грибкові скупчення представників *Aspergillus* spp. Зазвичай вражають одну пазуху, повідомлялося про випадки двостороннього ураження або множинних різних грибкових кульок. Пацієнти з грибковими осередками приносних пазух зазвичай є імунокомпетентними особами [156]. Середній вік пацієнтів за умов двостороннього ураження синусів становив 65 ± 15 років і був вищим за середній вік пацієнтів при односторонніх захворюваннях, який становив 57 ± 12 років [157].

Частка пацієнтів із наявними супутніми захворюваннями була значно вищою при двобічних ураженнях верхньощелепних пазух, ніж при одnobічних. Гіпертонічна хвороба була найпоширенішим і значущим супутнім захворюванням за двобічному ураженні грибковими осередками, порівняно з односторонніми випадками. Також слід зазначити, що серед пацієнтів, які отримували хіміотерапевтичне лікування з приводу злоякісних пухлин, частіше спостерігалось двостороннє ураження. Поруч із захворюваннями серцево-судинної системи наявність цукрового діабету в анамнезі обумовлювала частіше двостороннє ураження приносних пазух. Інфаркт мозку, туберкульоз легенів, цироз печінки, трансплантація нирки та травматичні ураження кісток носа в анамнезі не корелювали з односторонніми чи двосторонніми випадками уражень [157, 158].

Діагностичний процес грибкового синуситу є складним і ґрунтується на фізикальному, візуалізаційному, мікробіологічному та гістопатологічному дослідженні. Однак, не завжди вдається ідентифікувати грибкових збудників.

Вважається, що лише 25-50 % пацієнтів з підтвердженим мікозом мають позитивні результати мікробіологічного дослідження. Патогістологічний метод при якому досліджується уражена слизова оболонка приносних пазух поруч з мікробіологічним дослідження дозволяє підтвердити мікотичне ураження даної локалізації [159-161].

Алергічний грибокний риносинусит є більш поширеним, ніж інші форми грибокного синуситу, у молодих і здорових пацієнтів. Його частота виявляється в 5-10 % у пацієнтів з хронічним синуситом, які отримували лікували хірургічне лікування [162].

У хворих на гострий грибокний риносинусит частіше розвиваються бронхіальна астма, еозинофілія, підвищується загальна концентрація IgE. Патогенез захворювання заснований на підвищеній чутливості слизової оболонки до грибокних антигенів грибокних збудників родів *Bipolaris*, *Curvularia*, *Alternaria*, *Aspergillus* і *Fusarium*. У слизовій оболонці пазух утворюється і накопичується липкий густий еозинофільний секрет і розвивається хронічний запальний процес. Хоча цей вид мікозу не вважається інвазивним, неадекватне лікування захворювання може призводити до деструкції кісткової тканини (6-56 % випадків) [125, 163-165].

У пацієнтів із хронічними поліпозними риносинуситами, найпоширенішими грибами в мікробіомі є види *Alternaria* та *Cladosporium*, тоді як у пацієнтів з алергічними грибокними риносинуситами, залежно від географічного регіону, частіше виділяються гриби роду *Aspergillus* та дематієвих (меланінпродукуючих) грибів, крім видів *Alternaria*, таких як *Bipolaris* та *Curvularia* видів [166].

Слід виділити таке агресивне фунгіозне ураження, як мукоромікоз, яке викликається пліснявими грибками *Mucormycosis*. Розрізняють п'ять клінічних форм мукормікозу: риноцеребральну, шлунково-кишкову, легеневу, шкірну та дисеміновану. Риноцеребральна форма є найбільш поширеною і спостерігається переважно у пацієнтів з неконтрольованим діабетом [167, 168].

При риноцеребральній формі грибкова інфекція зароджується в порожнині носа, а потім поширюється на приноскові пазухи. Від синусів вона поширюється на медіальну частину орбіти та верхівку очниці через носослізну протоку та медіальну стінку очної ямки. Поширенню інфекції від синусів до орбіти сприяють тонкість lamina papyracea, вроджена дегісценія в медіальній стінці та фенестрації в медіальній стінці артеріями та венами. Інфекція може поширюватися в мозок через верхівку орбіти, орбітальні судини або дірчасту пластинку. Внутрішньочерепне поширення в кавернозний синус може призвести до крововиливу, тромбозу кавернозного синуса або тромбозу внутрішньої сонної артерії [169, 170].

Оклюзія внутрішньої сонної артерії призводить до високого рівня смертності. З кавернозного синуса інфекція може поширюватися на паренхіму головного мозку або черепно-мозкові нерви, такі як п'ята і шоста пари. Знизу інфекція може поширюватися на основу черепа, включаючи крилопіднебінну ямку. Ураження паренхіми головного мозку може бути у вигляді інфарктів внаслідок тромбозу судин, грибкової емболії та абсцесів лобової частки [171].

Патофізіологія мукомікозу пов'язана з ураженням стінок судин, особливо артерій. У певних дослідженнях у всіх випадках гіфи могли бути виявлені на стінках внутрішніх сонних артерій. Тромбоз може бути наслідком пошкодження ендотелію внаслідок інвазії гіф [172, 173].

Загальними симптомами даного захворювання є головний біль, субфебрильна температура, гнійні виділення з носа, утруднення носового дихання в наслідок некрозу слизової оболонки носа з утворення некротичних кірок, набряк обличчя, синусит, ураження верхівки орбіти та черепно-мозкові паралічі внаслідок ураження кавернозного синуса, екзофтальм. Втрата зору відбувається набагато раніше при риноцеребральному мукомікозі, ніж при тромбозі кавернозного синуса бактеріальної етіології [171].

Встановлено зв'язок між мукомікозом і COVID-19, що підтверджується раптовим сплеском випадків даного захворювання під час другої хвилі COVID-

19 [174, 175]. Припускається, що COVID-19 пов'язаний із кількома вторинними грибковими інфекціями через імунну дисрегуляцію, широке використання стероїдів, високий глікемічний індекс, тривале перебування в лікарні у відділеннях інтенсивної терапії та підвищений рівень феритину. Ці фактори сильно погіршують перебіг захворювання [176-179].

Отже, грибкові ураження параназальних пазух є досить поширеними в популяції, мають різні форми перебігу та можуть призводити до тяжких ускладнень за умов інвазивної форми ураження і наявності супутньої патології. Адекватна діагностика даних патологічних процесів є надзвичайно важливою проблемою на сучасному етапі розвитку оториноларингології та потребує постійної та ретельної уваги з боку лікаря.

1.3. Характеристика кістозних уражень параназальних синусів

Кісти приносних пазух є одними із найбільш розповсюджених захворювань в сучасній оториноларингології, складаючи 4-8 % захворювань в структурі загальної ЛОР-патології, близько 4-16 % від усіх хронічних захворювань приносних пазух. Значна розбіжність даного показника обумовлена методами діагностики, що використовуються в кожному конкретному випадку. У загальній популяції поширеність кіст параназальних синусів становить від 1,5 % до 35,5 %. Згідно частоти ураження слизової оболонки приносних пазух переважна більшість випадків зустрічається у верхньощелепному синусі (93,3 %), значно рідше виявляють кісти клиноподібної пазухи (4,3 %) та лобної пазухи (2,4 %) [180, 181].

Серед кістозних уражень верхньощелепного синусу слід виділити істинні (ретенційні) кісти, які складають переважну більшість випадків (від 65 до 80 % за даними різних авторів), в тому числі істинні кісти з антрохоанальним поліпом (до 24 %) та одонтогенні кісти (від 7 до 20 % випадків) [182-185].

Інші автори виділяють в залежності від гістологічної будови оболонки кістозні ураження верхньощелепного синусу: ретенційні (істинні) кісти, псевдокісти (одонтогенні), мукоцеле (кістоподібне розтягнення з агресивним та

деструктивним характером росту) [186] та післяопераційні кісти, які переважно виникають після проведення радикальної гайморотомії за Колдуелл-Люком [187-189].

Істинні (слизові ретенційні) кісти мають тонку епітеліальну оболонку, тоді як «псевдокісти» не мають епітеліальної стінки та виникають внаслідок дифузного підепітеліального накопичення запального ексудату [190]. Істинні ретенційні кісти є результатом протокової обструкції серомукозних залоз [191]. Ці захворювання рентгенологічно нерозрізнені, особливо якщо вони не сягають великих розмірів. Потовщення слизової більше 2 мм визначається багатьма авторами як псевдокіста. Формування істинних кіст приносних пазух пов'язано з гіперплазією і мукоїдізацією секреторного епітелію, з гіперсекрецією слизу за наявності порушень прохідності вивідних протоків за рахунок плоскоклітинної метаплазії, що призводить до зниження транспортної функції, надмірного скупчення секрету в просвіті проток. Фактором кістоутворення є також порушення мукоциліарного кліренсу [192].

Ретенційні кісти верхньощелепного синусу досить часто є випадковими радіологічними знахідками в більшості випадків і спостерігаються у 13 % дорослого населення [193, 194]. Зазвичай вони мають безсимптомний перебіг, хоча іноді можуть спричинити головний, періорбітальний або лицевий біль і навіть у виняткових випадках можуть сприяти розвитку рецидивуючого риносинуситу та викликати закладеність носа. Істинні кісти класично описуються як куполоподібні або округлі ураження, що виникають у слизовій оболонці дна верхньощелепної пазухи, хоча вони можуть з'являтися в інших місцях усередині пазухи [195].

Розмір утворення може бути різним, але, зазвичай, ріст відбувається повільно. З плином часу за відсутності будь-якого лікування в 60 % випадків розмір не змінюється, у 30 % випадків зменшується або навіть зникає і лише в 10 % випадків збільшується в об'ємі. Відмічається, що за умов зниження імунітету та наявності загальносоматичної патології ретенційні кісти

верхньощелепного синусу мають більшу тенденцію до росту у порівнянні із загальною популяцією [191]. Справжні кісти можуть сягати великих розмірів, створюючи тиск на стінки пазухи, в результаті чого виникають трофічні порушення і руйнування кістки тканини з формуванням дефекту і пролабуванням утворення в нього [196]. Найбільш часта локалізація такого дефекту – це медіальна стінка верхньощелепного синусу з пролабуванням у нижній носовий хід [195]. Хоча деякі дослідження продемонстрували відсутність суттєвої кореляції між розміром кісти та симптомами, хірургічне видалення залишається рекомендованим для істинних кіст, які мають клінічну симптоматику [197].

Типове рентгенологічне зображення кісти верхньощелепного синусу – це щільне, рівномірне, келихоподібне зображення або зображення «сонця, що сходить», з чітко окресленими краями, які ідеально збігаються з підлеглими кістковими структурами [198, 199]. Диференціальну діагностику необхідно проводити з доброякісними утвореннями, але більш агресивними патологіями, такими як мукоцеле верхньощелепної пазухи, інвертована папілома назосинуса і, навіть, із злоякісними патологіями, такими як плоскоклітинний рак верхньощелепної пазухи [200, 201].

Прогресуюча дезорганізація сполучної тканини та атрофія епітелію істинних (ретенційних) кіст може бути основою їх трансформації в кістозні утворення на кшталт псевдокіст, чому значною мірою сприяють порушення мукоциліарного кліренсу у вивідних протоках залоз [200].

Псевдокісти представлені потовщеною шнайдеровською мембраною, порожнина якої утворюється внаслідок розщеплення власного шару слизової оболонки трансудатом та не вислана епітеліальними клітинами. Найбільш часто мають одонтогенне походження, також можуть бути представлені холестеатомами або кератокістами [200-203].

Питання етіології псевдокіст залишається дискусійним. Існує думка щодо алергічної етіології [204, 205], а також стосовно інфекційного походження,

яке може стати сенсibiliзуючим фактором. У тому числі слід зазначити можливе травматичне походження, наявність периапікального та пародонтального інфекційного процесу, а також відносна вологість та температура повітря [206].

Серед одонтогенних кіст, які проростають у верхньощелепну порожнину, можна виділити дві основні групи: запальні, включаючи радикулярні кісти, та зубовміщуючі кератокісти [207, 208]. Зазвичай безсимптомні, кісти ростуть повільно. У верхньощелепній кістці великі одонтогенні кісти можуть проникати в верхньощелепну пазуху і руйнувати її бічну стінку. При цьому інфекційний процес протікає у формі хронічного верхньощелепного синуситу [209-212].

Радикулярні кісти виникають внаслідок тривалого хронічного процесу у корневих каналах зубів, який приводить до подразнення з наступною проліферацією епітелія острівка Маляссе, що спричиняє формування кістозного пухлиноподібного утворення. Товщина кістозної оболонки є досить варіабельною, але при цьому досить товстою. Стінка радикулярної кісти складається з внутрішньої епітеліальної вистілки, яка представлена багат шаровим плоским незроговілим епітелієм, середнім сполучнотканинним прошарком і зовнішнім судинним шаром, що містить нервові утворення і елементи грануляційної тканини [213, 214]. Стимулювання росту кістозної порожнини відбувається за рахунок розсмоктування навколишньої кісткової тканини остеокластами [215-217].

Попередні дослідження показали, що радикулярні кісти здебільшого розташовані в нижній половині гайморової порожнини. Wang та ін. повідомили, що 70 % дані утворення були в ділянці дна пазухи, 20,9 % були в бічних стінах і лише 2 % були у верхній стіні [218]. Інші дослідники повідомили, що у 70 % радикулярні кісти зазвичай локалізуються на дні верхньощелепної порожнини, тоді як у 25 % випадків була характерна локалізація на медіальній, латеральній або передній стінках. У цьому дослідженні у 70,1 % радикулярні кісти знаходилися в ділянці нижньої стінки, 10,3 % - на медіальній стінці, тоді як лише

1,9 % були у ділянці верхньої стінки. Такі варіанти локалізації кіст обумовлюють особливості оперативного доступу при хірургічному лікуванні. Крім того, медіальна стінка верхньощелепної порожнини є тонкою, особливо біля нижньої носової раковини, і забезпечує легкий доступ для інструментів [219-221].

Зубовміщуюча кіста – це вкрита епітелієм порожнина, яка охоплює коронку непрорізаного зуба на цементно-емалевому з'єднанні. На його частку припадає до 24 % усіх одонтогенних кіст у щелепах, таким чином, вони поступаються за частотою виникнення радикулярним кістам [222]. На верхній щелепі дані кісти найчастіше виникають через ретенцію ікла. У верхній щелепі ці зуби часто зміщені в верхньощелепну пазуху [223]. Зубовміщуюча кіста прогресує повільно і може залишатися непоміченою протягом декількох років. Коли верхньощелепна пазуха вражена кістою та ектопічним зубом, симптоми зазвичай виникають на пізній стадії процесу [224].

Тож, слід зазначити, що кісти верхньощелепного синусу є досить розповсюдженими пухлинопобідними ураженнями серед усіх ЛОР-захворювань, які мають різноманітну етіологію і, зазвичай, за умов невеликих розмірів характеризуються невираженою клінічною симптоматикою, але можуть призводити до деструкції кісткової тканини та розвитку ускладнень. Тому діагностика та лікування таких захворювань є цікавими для уваги як дослідника, так і клініциста та потребують подальшого дослідження.

1.4 Клінічна та мікробіологічна ефективність антисептичних препаратів з групи четвертинних амонієвих сполук

Актуальність хронічних запальних захворювань приносних пазух обумовлена їхнім етіологічним різноманіттям, значною поширеністю, неспецифічністю клінічних проявів, низькою ефективністю лікування та можливим розвитком небезпечних для життя риногенних орбітальних та внутрішньочерепних ускладнень. В останні роки ретельно вивчається роль мікробного фактору в розвитку хронічних риносинуситів, змінюються думки

щодо впливу інших місцевих та загальних чинників на виникнення даної патології [89, 95, 101, 225]. Відповідно до сучасних поглядів на етіологію хронічних запальних захворювань приносних пазух провідними збудниками даної нозологічної форми є бактеріальні та грибові мікроорганізми. В умовах хронічного запального процесу приносних пазух більшість дослідників відмічають кількісне зменшення популяції основних представників автохтонної мікробіоти [226, 227]. Наслідком цих порушень є пригнічення місцевої імунної відповіді та зростання мікробного навантаження потенційно небезпечних мікроорганізмів бактеріального та грибкового походження. Дисбаланс співвідношення видового складу та популяційного рівня аутомікробіоти даного біотопу може спричинювати розвиток вторинних, ауто- або мікст-інфекцій, що, безумовно, ускладнює клінічний перебіг захворювання та погіршує результати лікування. З огляду на це, сучасна терапія хронічного риносинуситу має базуватися на комплексному підході, що поєднує різні види хірургічного втручання із медикаментозними засобами системного та топічного застосування задля покращення якості життя пацієнтів. Основним принципом хірургії приносних пазух є відновлення природного дренажу та їхньої вентиляції з повноцінним видаленням патологічно змінених тканин та максимально можливим збереженням внутрішньоносних структур, а також ділянок неушкодженої слизової оболонки. В свою чергу основні положення консервативного лікування спрямовані на усунення або послаблення впливу різних етіологічних чинників, а також ліквідацію або мінімізацію наслідків їхньої дії: зменшення вираженості суб'єктивних та об'єктивних ознак захворювання, механічному видаленні слизу та кірочок з носової порожнини, посиленні циліарної активності війок клітин миготливого епітелію, зниженні рівня мікробного навантаження або елімінації потенційно небезпечних збудників інфекційно-запального процесу приносних пазух, покращенні реологічних властивостей синоназального секрету та показників мукоциліарного транспорту.

Етіотропна терапія є базовою в заходах консервативного лікування хронічного риносинуситу. До засобів етіотропної терапії відносять хіміотерапевтичні протимікробні препарати. Проте, широке та безконтрольне використання антибіотиків спричинили формування та поширення резистентних до дії даних засобів штамів мікроорганізмів та призвели до зниження ефективності антибіотикотерапії [228, 229]. Тривале застосування антибіотиків сприяє не тільки формуванню резистентності мікробіоти, а й спричинює явища дисбіозу в носовій порожнині та приносових пазухах, а також пригнічує активність факторів гуморального імунітету. Поруч із цим необгрунтоване та нераціональне лікування антибіотиками сприяє хронізації запального процесу. Проблема антибіотикорезистентності є на сьогодні досить розповсюдженою в усіх країнах світу, навіть в економічно розвинутих, і потребує пошуку нових шляхів для ефективного лікування інфекційно-запальних процесів різних локалізацій [230-232]. В цих умовах антисептики розглядаються як препарати вибору через наявність широкого спектру протимікробної дії (антибактеріальна, протигрибкова, антипротозойна та віруліцидна), ефективність при застосуванні в малих концентраціях та більш повільний, в порівнянні з антибіотиками, розвиток резистентності до них. Окрім цього, при застосуванні антисептиків відмічається нижча ймовірність виникнення токсичної дії та розвитку алергічних реакцій. Взаємодія антисептиків з білками мікробних клітин викликає порушення їхніх функцій, затримку росту або загибель.

На сьогодні результатами наукових досліджень встановлено високу ефективність антисептиків на основі катіонних поверхнево-активних речовин (КПАР). Вони характеризуються високою поверхневою активністю, за рахунок дифільної структури та позитивно заряджених молекул здатні викликати зміни поверхневого натягу клітини мікроорганізмів, спричинювати порушення проникності цитоплазматичної мембрани, що супроводжується подальшим виходом цитоплазми з органелами та загибеллю клітини [233-235].

До найбільш чисельної групи катіонних повернево-активних речовин відносяться четвертинні амонієві сполуки. Їх молекулярна структура представлена позитивно зарядженим атомом азоту, який зв'язаний з чотирма вуглецевими замісниками [236-237]. Представниками цієї групи є декаметоксин, бензалконій хлорид та мірамістин, які широко використовуються з метою профілактики та лікування інфекційно-запальних процесів в багатьох галузях клінічної медицини.

Декаметоксин є діючою речовиною препарату вітчизняного виробництва Декасан (ТОВ «Юрія-Фарм»). Декаметоксин характеризується широким спектром протимікробної дії на грампозитивні та грамнегативні бактерії, віруси та гриби. Молекули даного антисептика позитивно заряджені, під час взаємодії з мікроорганізмами зв'язуються з клітинною стінкою та цитоплазматичною мембраною бактерій, впливають на проникність цих структур шляхом зміни поверхневого натягу, що призводить до витіку рідини з клітини та її лізису [236]. Встановлено, що декаметоксин діє згубно як на планктонні форми мікроорганізмів, так і на плівкові (сесильні) [238]. Віруліцидна дія декаметоксину підтверджена по відношенню до вірусів грипу та герпесу [239]. На сьогодні продовжує вивчатися вплив цього антисептика на вірус SARS-CoV-2. Численними дослідженнями доведене повільне формування резистентності бактеріальних та грибкових патогенів до дії декаметоксину, підтверджений виражений протимікробний ефект даного антисептика щодо резистентних до дії антибіотиків штамів грампозитивних та грамнегативних бактерій [240-241]. Проте протигрибкова активність декаметоксину визначається переважно на дріжджоподібні гриби, збудники епідермофітії, трихофітії, мікроспорії тощо. Такий спектр антифунгальної дії дещо обмежує застосування декаметоксину в місцевому лікуванні запальних захворювань верхніх дихальних шляхів та вуха, оскільки основними грибковими збудниками даної патології, окрім дріжджоподібних грибів роду *Candida*, є міцеліальні мікроміцети родів *Aspergillus*, *Penicillium* та *Mucor*.

Бензалконію хлорид є представником групи четвертинних амонієвих сполук, що має широкий спектр антимікробної активності проти грампозитивних та грамнегативних бактерій, грибів та вірусів, а також проявляє спороцидну активність. Даний антисептик входить до складу багатьох назальних спреїв та очних крапель, які використовують в лікуванні гострих та хронічних запальних захворювань носової порожнини та приносних пазух, а також і ока. При взаємодії з мікробною клітиною викликає зміни цитоплазматичної мембрани, спричинює денатурацію мембранних білків. Це призводить до витоку цитоплазми та, врешті, до загибелі клітини [242].

Антисептичний засіб мірамістин вітчизняного виробництва (ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця») випускається у формі розчину для зовнішнього застосування. Мірамістин є катіонним детергентом, який проявляє антибактеріальну, противірусну та протигрибкову активність. Антимікробний механізм дії мірамістину, як і інших четвертинних амонієвих сполук, обумовлений зв'язуванням негативно заряджених фосфоліпідів цитоплазматичних мембран мікробних клітин з позитивно зарядженим азотом молекули мірамістину [242]. При взаємодії мірамістину з мембраною мікробної клітини посилюється її проникність з розвитком подальшого цитолізу та виходом клітинного вмісту [243-244]. Мірамістин характеризується широким спектром протимікробної дії на грампозитивні та грамнегативні бактерії, віруси герпесу, аденовіруси, гриби роду *Candida*, *Aspergillus*, *Penicillium*, *Trichophyton*. Доведено, що в малих дозах мірамістин демонструє потужну антибактеріальну активність проти мікроорганізмів, які є учасниками синоназального мікробіому пацієнтів з хронічним риносинуситом. Так, за результатами досліджень встановлено протимікробну дію мірамістину на вид *S. aureus* в концентрації 30 мг/л, на вид *P. aeruginosa* – в концентрації 500 мг/л, на вид *E. coli* – в концентрації 125 мг/л). Окрім цього, мірамістин здатний посилювати дію антибіотиків, збільшуючи проникність мікробної клітинної стінки. Проведені дослідження *in vitro* засвідчили, що мірамістин посилює дію β-лактамних

антибіотиків до 6 разів, левоміцетину – у 3,1 разів, поліміксину – до 64 разів [245].

Наукові роботи останніх років вказують на широкий спектр протигрибкової активності мірамістину. Діапазон мінімальних інгібуючих концентрацій (МІК) даного антисептика проти грибів *Candida* spp., *Aspergillus* spp., *Cryptococcus neoformans*, *Penicillium* spp., *Mucorales* spp., *Alternaria alternata*, *Trichophyton* spp. коливався в межах 1,56–25 мг/л. Резистентності клінічних грибкових ізолятів до дії мірамістину не було зареєстровано. Водночас, мірамістин продемонстрував високу протигрибкову активність до азолорезистентних ізолятів та стійких до дії полієнових протигрибкових препаратів клінічних ізолятів *Candida* spp. та *Aspergillus* spp. [246].

За даними досліджень, проведених *in vitro* підтверджено протівірусну активність мірамістину щодо грипу А, вірусу папіломи людини-1 і 2, коронавірусів, аденовірусів та вірусу імунодефіциту людини [247, 248]. Поруч із цим, відповідно до даних наукової літератури, даний антисептик характеризується імуномодулюючими властивостями. Доведено, що при застосуванні мірамістину в лікувальних схемах у пацієнтів з уретропростатитом призводило до посилення фагоцитозу нейтрофільних гранулоцитів [249]. Також отримані позитивні результати застосування даного антисептика в лікуванні хронічного тонзиліту. Так, промивання лакун піднебінних мигдаликів мірамістином у пацієнтів з хронічним тонзилітом дозволило підтримувати оптимальне співвідношення життєздатних та апоптичних лімфоцитів та збільшити рівні імуноглобулінів IgM, IgG та IgA у ротоглотковому секреті [250]. Окрім цього в ході клінічних досліджень встановлено позитивний вплив даного антисептичного засобу на репаративні процеси шляхом підвищення проліферативної активності епітеліальних клітин [251.].

1.5. Хірургічні методи лікування хронічних верхньощелепних синуситів

На сучасному етапі лікування хронічних риносинуситів застосовується комплексний підхід, найбільш важливу роль у якому займає санація синусу. Слід зазначити, що консервативне лікування за хронічних синуситів вкрай рідко призводять до позитивного ефекту, що обумовлює необхідність проведення оперативного втручання [252-254].

Серед хірургічних методів лікування слід виділити класичні радикальні гайморотомії та ендоскопічні хірургічні методи, в тому числі їх модифікації [255, 256].

Класична гайморотомія за Колдуелл-Люком передбачає радикальне втручання в пазуху і застосовується як операція "останньої інстанції" [257]. Позитивними сторонами даної методики є широкий доступ та огляд операційного поля, який дозволяє виконувати значні хірургічні маніпуляції. Але при цьому дана методика має вагомий спектр недоліків та ускладнень, а саме, можливий розвиток парестезій внаслідок пошкодження другої гілки трійчастого нерва, болі у місці втручання, утворення додаткового співустя [258, 259]. У результаті проведення радикальної гайморотомії пазуха вкривається грануляційною тканиною, яка з часом замінюється на рубцеву, що призводить до зниження пневматизації [260]. Також виконання даного оперативного втручання часто призводить до склерозу стінок пазухи та остейту внаслідок чого пошкоджується мукоциліарна функція оболонки пазухи [261].

Однак, незважаючи на формування додаткового співустя, мукоциліарний кліренс завжди просуває слиз до природнього співустя, а не до хірургічно створених антростом. Візуалізація часто демонструє потовщення стінки, помутніння верхньощелепного синусу і іноді формування мукоцеле як пізніх ускладнень, пов'язаних із затримкою слизу, хронічним запаленням та фіброзною змінами після антростоми за Колдвелл-Люком [262].

Різновидом даного хірургічного втручання є екстра назальна мікрогайморотомія, яка являє собою оперативне втручання з накладенням невеликого трепанаційного отвору в ділянці іклової ямки верхньощелепної кістки, і подальше проведення маніпуляцій в порожнині синуса під контролем ендоскопічної техніки [263, 264]. Іншим різновидом є накладання антростоми через нижній носовий хід ендоскопічним ендоназальним методом. Створений таким чином хірургічний коридор дає змогу досягаться кращої візуалізації та можливість доступу до передньо-медіальних відділів пазухи. Деякі автори вказують, що кратність повітряобміну в пазусі у пацієнтів прооперованих в нижньому носовому ході не відрізняється від здорових пацієнтів які не мали патологічних змін в при носових пазухах [265-268]. Існує модифікація у вигляді створення кістково-мукоперіостального клаптя на ніжці під нижньою носовою раковиною з подальшим укладанням клаптя на місце [269]. Необхідна умова, що природне співустя пазухи прохідне, а мукоциаліарний транспорт функціонує. При цих методиках остіомеатальний комплекс зберігається незмінним.

На сучасному етапі широке розповсюдження отримав ендоскопічний метод максилотомії, який оснований на концепції мінімально інвазивних втручань, що дозволяє проводити санацію, а також відновити аерацію та дренаж запаленого верхньощелепного синусу. Для ендоскопічного методу можливе одночасне використання двох доступів (через отвір в ікло ввій ямці та середній носовий хід). Ще в 1983 році Westernhagen запропонував надавати перевагу ендоскопічному методу гайморотомії як альтернативу травматичні операції за Колдуелл-Люком. [270].

Оперативне втручання через іклову ямку з використання ендоскопа дозволяє видаляти сторонні тіла, пломбувальний матеріал, фрагменти коренів зубів, незначних розмірів кістозні та поліпозні утворення, а також дозволяє проводити діагностичні функціональні дослідження [271-273]. Хірургічний доступ з метою видалення кісти з верхньощелепної пазухи через іклову ямку під

ендоскопічним контролем забезпечує повноцінну візуалізацію її стінок [274-276], але зберігає всі недоліки мікрогайморотомії через передню стінку.

У даний час відомо, що функціональна ендоскопічна хірургія синусів є ефективним методом лікування хронічного синуситу. Це дозволяє не тільки мінімально травмувати слизову оболонку, але й одночасно провести хірургічне видалення гіперпластичної, гіпертрофованої або інфікованої слизової оболонки. Така процедура виявляється менш агресивною, ніж радикальна гайморотомія за Колдуелл-Люком [277-279].

Однак при трансназальних ендоскопічних операціях, на думку деяких авторів, кісту неможливо видалити під прямим оглядом. Підхід має вузьке поле зору, що ускладнює проведення оперативного втручання через наявність «сліпих зон». Цей підхід не є адекватним для видалення оболонок кісти, що прилягають до кореня зуба, або кіст великих розмірів через малий отвір. Тим часом резекція верхівки кореня та ретроградне пломбування кореневих каналів, які є необхідними в деяких операціях, не можуть бути виконані за допомогою ендоскопічної хірургії [280, 281]. Слід зазначити, що видалення кісти може відновити вражений мукоциліарний кліренс [282].

Для полегшеного промивання синусів після операції деякі автори пропонують формувати антростому через нижній носовий хід, причому, встановлено, що дана антростома була закрита у 82 % випадків через 3 місяці після оперативного втручання. Експериментальне дослідження на кролях щодо аналізу циліарного кровотоку показало, що назальне антральне вікно не викликає перенаправлення паттерна мукоциліарного кліренсу [283, 284].

Проведені дослідження виявили високу частоту закриття вікна у пацієнтів з сформованим співустям через нижній носовий хід [285]. Встановлено, що мукоциліарний кліренс був спрямований до природнього отвору верхньощелепного синусу, навіть якщо було сформована нижня антростома [286, 287], що обумовило думку щодо достатності розширення природнього співустя через медіальну стінку, а також відсутності необхідного формування

антростоми через нижній носовий хід для лікування грибкових синуситів у більшості випадків [288, 289]. Анатомічні варіації верхньощелепного синусу були важливою причиною росту грибка, якщо це не було виправлено, то алергічний грибковий синусит мав високу ймовірність рецидиву за умов даного лікування [285, 290, 291].

Альтернативою формування антростоми через нижній носовий хід є одне значне розширення природнього співустя через середній носовий хід, яка здобула звання «золотого стандарту» серед оториноларингологів, що допомагає не тільки уникнути післяопераційних ускладнень, але й виправити можливі анатомічні відхилення. Дана методика найбільш фізіологічна з точки зору вентиляції синуса та мукоциліарного транспорту слизу. Слід зазначити, що ендоскопічне видалення кіст околоносових пазух, що поєднується з корекцією ендоназальних анатомічних структур, на думку авторів, дозволяє досягти стійкого ефекту [288, 292].

Таким чином, проблема лікування хронічних запальних процесів максилярного синуса грибкового походження, але з кістозними змінами слизової оболонки є актуальною і знаходиться у стані активного розвитку. Питання вдосконалення діагностики та оптимізації лікування таких пацієнтів потребує подальшого та ретельного дослідження, у зв'язку із стрімким розвитком технологій, які сприяють пошуку нових шляхів та методів хірургічного та консервативного лікування.

Отже, встановлено, що методи лікування пацієнтів із хронічними формами кістозних верхньощелепних синуситів мають суттєві особливості й певні позитивні та негативні аспекти, подекуди спричиняючи додаткову травматизацію. Слід зазначити, що результативність лікування залежить від багатофакторності захворювання приносних пазух, що зумовлює необхідність пошуку новітніх методів комплексного лікування таких пацієнтів, яке б враховувало особливості підходу до мінімізації травматизації структурних елементів порожнини носа та застосування ефективною і, водночас, нетоксичною

фармакотерапії синусів при хронічних формах верхньощелепного синуситу із множинними кістами їх слизової оболонки.

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Загальна характеристика обстежуваних груп пацієнтів із хронічним верхньощелепним синуситом

У даній роботі представлено проспективне вивчення з подальшим аналізом 115 пацієнтів, які були госпіталізовані для лікування в умовах стаціонару в ЛОР-відділенні Полтавської обласної клінічної лікарні ім. М.В. Скліфосовського Полтавської обласної ради і приватній клініці Безега і К^о у період із вересня 2022 по січень 2025 років із клінічними ознаками хронічного риносинуситу з наявністю множинних кіст верхньощелепних синусів.

Для проведення порівняльного аналізу окремих фізіологічних функцій порожнини носа і в подальшому – для визначення клінічної ефективності впроваджених методів лікування нами було додатково створено групу контролю. До неї увійшли 23 практично здорових чоловіків та жінок, які на момент проведення дослідження не мали ринологічних скарг. Особам цієї групи хірургічні втручання в порожнині носа та приносових пазух такі як септопластика, ринопластика, турбінопластика або FESS не проводились. Виконана в процесі скринінгу ендоскопія порожнини носа дала можливість відсторонити від групи контролю осіб, у яких мали місце функціонально значущі порушення внутрішньоносових структур. Отже, до групи контролю були допущені тільки практично здорові особи без ринологічної патології.

Відповідно до мети та завдань дослідження визначені об'єкт, предмет, методи дослідження, розроблено дизайн та методологію його проведення.

Дані анамнезу, скарги, результати об'єктивного обстеження й лабораторні дані було згруповано і систематизовано. Отримані дані дали можливість визначити найбільш характерні, патогномонічні щодо даного захворювання, суб'єктивні й об'єктивні клінічні ознаки в пацієнтів з хронічним верхньощелепним синуситом з наявністю кіст у порожнині верхньощелепних синусів.

Звертали увагу на питання диференціальної діагностики з іншими формами захворювань порожнини носа, носоглотки та приносних пазух, які мають подібну клінічну симптоматику. Отримані дані дали змогу встановити особливості клінічного перебігу захворювання, частоту виникнення рецидивів, лягли в основу розробки нової тактики лікування пацієнтів із хронічним верхньощелепним синуситом (ХВС) із наявністю множинних кіст в порожнині пазух.

Зважаючи на забезпеченість відеоендоскопічним обладнанням ЛОР-кабінетів поліклінік та ЛОР-відділень стаціонарів державних та приватних лікувальних закладів, в яких проводилось дане клініко-лабораторне дослідження, – на всіх етапах діагностичного та лікувального процесів пацієнтам проводилась ЛОР-ендоскопія з відео- та фотодокументуванням актуальних зон клінічного спостереження, візуалізація *locus morbi*, їх порівняння в динаміці на всіх етапах клінічного дослідження.

Увесь лікувально-діагностичний цикл складався з трьох основних складових:

- **Діагностичного**, в ході якого в амбулаторних умовах проводились усі етапи дослідження, які дозволяли виявити наявність множинних кістозних уражень ВЩС та морфофункціональних порушень внутрішньоносових структур (збір анамнезу, ендоскопія ЛОР-органів, КТ приносних пазух, риноманометрія). Результатом цього етапу було встановлення діагнозу, який включав наявність даних за хронічний верхньощелепний синусит з наявністю множинних кістозних уражень верхньощелепного синусу та можливих супутніх патологічних змін порожнини носа та носоглотки. Даний діагноз передбачував необхідність проведення планового ендоназального хірургічного втручання FESS з можливою функціональною корекцією внутрішньоносових структур.

- **Хірургічного** – де в умовах ЛОР-стаціонару планувалось проведення функціонального ендоскопічного втручання, яке враховувало особливості архітекtonіки внутрішньоносових структур та локалізації кістозних

утворень верхньощелепних синусів. Усім пацієнтам в рамках передопераційної підготовки до планового ендоскопічного хірургічного втручання проведено усі необхідні дослідження затверджені МОЗ України. Хірургічне втручання усім пацієнтам виконувалось під загальним ендотрахеальним наркозом із застосуванням севорану (севофлурану).

- **Післяопераційного** – етапу реабілітації, в ході якого усім пацієнтам проводились лікувальні заходи, що відповідали вимогам локальних і уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги (УКПМД) «Хронічний риносинусит». А пацієнтам окремих груп дослідження – додаткове застосування поверхньоактивного медикаментозного засобу – мірамістину. Післяопераційне спостереження поділялось 2 терміни: ранній післяопераційний період – 3 тижні, та віддалений, що тривав протягом 1 року після хірургічного втручання.

Питання застосування в даному клініко-лабораторному дослідженні діагностичних і лікувальних методів проведено відповідно до УКПМД «Хронічний риносинусит» і за узгодженням локальної комісії з біоетики [293].

Для проведення порівняльного аналізу окремих фізіологічних функцій порожнини носа і в подальшому – для визначення ефективності запропонованих методів лікування, нами було створено окремі клінічні групи, загальна кількість котрих дорівнювала п'яти: група контролю (практично здорові особи), 1-2 – досліджувані групи (медикаментозна терапія – згідно стандартів УКП) та 3 і 4 – досліджувані групи (додаткове місцеве застосування мірамістину протягом 10 днів). Загальна кількість учасників дослідження, що включала практично здорових осіб – групу контролю (n=23) та пацієнтів з ХРС груп дослідження (n=115) склала 138 осіб (рис.2.1).

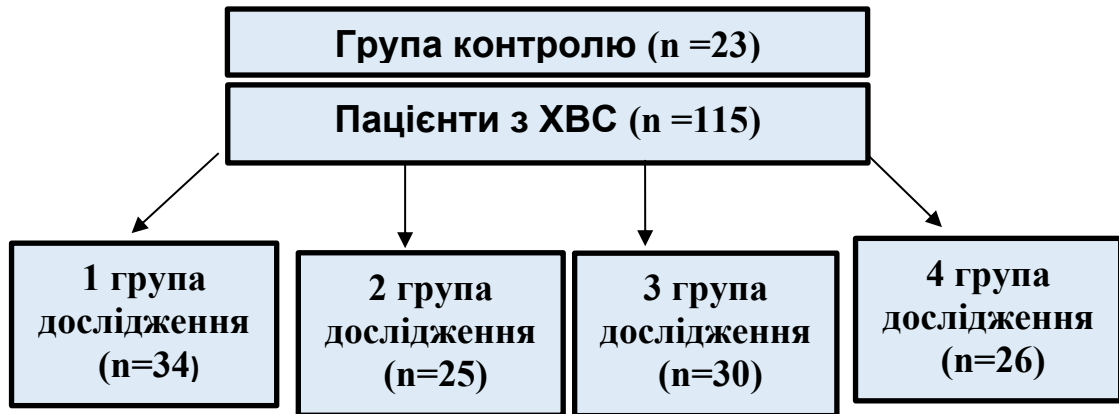


Рисунок 2.1 Розподіл досліджуваних за групами

Поділ досліджуваних пацієнтів на клінічні групи з характеристикою їх основних особливостей відбувався як представлено у таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

Клінічні групи, на які поділено усіх осіб дослідження

№ з/П	Назва Групи	К-ть (n)	Характеристика групи	Хірургічна особливість	Стан ОМК	Застосовані препарати
1	Контрольна	23	Практично здорові особи	–	Норм.	–
2	1 Дослідження	34	Хронічний кістозний верхньощелепний синусит	СМД	Змінений	Протокол
3	2 Дослідження	25	Хронічний кістозний верхньощелепний синусит	НМД	Без змін	Проток ол
4	3 Дослідження	30	Хронічний кістозний верхньощелепний синусит	СМД	Змінений	Протокол + Мірамістин
5	4 Дослідження	26	Хронічний кістозний верхньощелепний синусит	НМД	Без змін	Проток ол + Мірамістин

Усім пацієнтам з хронічним запаленням верхньощелепного синусу з множинними кістами проводилось хірургічне втручання, об'єм і вид котрого

виконувався залежно від окремих складових елементів порожнини носа та приносних пазух:

- Стану остіомеатального комплексу;
- Наявності патологічних, функціонально значущих змін внутрішньоносових структур;
- Локалізації і розповсюдженості кістозного ураження верхньощелепного синусу (синусів);

Види ендоназального ендоскопічного хірургічного втручання:

1. Середина максилотомія – СМ – При наявності патологічних змін ОМК
2. Нижньомаксиллярний доступ – НМД – При відсутності змін ділянки ОМК
3. Функціональна корекція внутрішньоносових структур
4. Функціональна ринопластика

Зазначимо, що проведення функціональної корекції внутрішньоносових структур жодним чином не впливало на вибір способу доступу до верхньощелепної пазухи (через середній або нижній носові ходи). Об'єм проведення функціональної корекції внутрішньоносових структур відповідав виявленим в ході передопераційного обстеження порушенням структур порожнини носа, що негативно впливали на стан назальної вентиляції та аерації приносних пазух. До складових таких хірургічних втручань відносились такі ендоназальні оперативні втручання:

- Септопластика;
- Крістотомія
- Конхотомія середньої носової раковини
- Вазотомія нижніх носових раковин

Окремим пацієнтам, які мали деформацію зовнішнього носа, що негативно впливала на стан носового дихання, також було проведено функціональну ринопластику. Естетичний компонент такого втручання також мав місце, але

жодним чином не впливав на функціональні результати показників клінічного дослідження.

Дослідження мало на меті дві складові; 1 – визначення оптимального варіанту хірургічного доступу до верхньощелепного синусу для видалення кістозних змін з мінімальною травматизацією слизової оболонки як порожнини носа так і порожнини синусу; 2 – визначення ефективності застосування фармакологічного препарату – мірамістину у післяопераційному періоді. Післяопераційне спостереження протягом 1 року мало на меті визначення ефективності як хірургічного доступу, так і застосування медикаментозного засобу для оптимальної реабілітації пацієнта.

Види застосування медикаментозних засобів у післяопераційному періоді:

1. Медикаментозна терапія згідно УКПМД «Хронічний риносинусит» (іригаційна терапія із застосуванням ізотонічного розчину натрію хлориду).

2. Медикаментозна терапія згідно УКПМД «Хронічний риносинусит» + місцеве застосування водного розчин мірамістину шляхом його уведення у оперовану верхньощелепну пазуху через штучний отвір у середньому носовому ході (3 група) або природний верхньощелепний отвір (4 група).

Іригація здійснювалась шляхом уведення фізіологічного розчину 0,9 % натрію хлориду у кількості – 10 мл у попередньо прооперований верхньощелепний синус з подальшою його аспірацією – через 10 хвилин. Температура фізіологічного розчину дорівнювала температури тіла – близько 37°C. Пацієнтам груп 3 та 4 безпосередньо після іригації у верхньощелепний синус вводився 0,01 % розчин мірамістину у кількості 2 мл. Пацієнтам 2 та 4 груп – іригація та уведення мірамістину здійснювалось через природний отвір верхньощелепної пазухи у середньому носовому ході, котрий бужувався протягом 1 доби для подальшого комфортного проведення маніпуляцій.

Серединна максилотомія (СМ) проводилась в ході ендоназального хірургічного втручання в разі наявності патологічних змін ОМК, які в подальшому могли негативно вплинути на процеси аерації та дренажу синусу.

Причому в окремих випадках, коли кісти – одна чи декілька, розташовувались у сліпих зонах, додатково застосовували нижньомаксиллярний доступ. Причому формували вікно таким чином, щоб його можливо було закрити відразу після видалення кісти. Цей доступ в подальшому з лікувальною та діагностичною метою не використовували.

У групах пацієнтів (2 та 4), у котрих при проведенні ендоскопічного дослідження та за даними КТ приносних пазух змін ОМК виявлено не було, доступ до верхньощелепного синусу здійснювався через створене хірургічним шляхом нижньомаксиллярне вікно, котре по завершенні етапу видалення кіст синусу закривалось кісткоао-слизовим клаптом.

Питання застосування в даному клініко-лабораторному дослідженні діагностичних і лікувальних технологій проведено відповідно до УКПМД «Хронічний риносинусит» [293] і за узгодженням локальної комісії з біоетики.

Критерії включення, невключення та виключення пацієнтів із дослідження представлено в таблиці 2.2. За необхідності пацієнти отримували консультації суміжних спеціалістів, однак вагомої супутньої патології, яка б могла суттєво вплинути на результати дослідження або на стан здоров'я пацієнта, нами виявлено не було. Так, на етапі первинного скринінгу критеріями виключення пацієнта з дослідження була наявність супутніх хвороб або патологічних станів: цукровий діабет, захворювання гепатобіліарної системи, ускладнений онкологічний анамнез, а також наявність будь-яких хронічних хвороб, не пов'язаних із ринологічною патологією, в стадії загострення.

Критерії включення, невключення та виключення пацієнтів із дослідження

КРИТЕРІЙ	ОСОБЛИВОСТІ ДОСЛІДЖУВАНИХ
Критерії включення пацієнта до дослідження	<ol style="list-style-type: none"> 1. Чоловіки та жінки у віці від 18 років. 2. Наявність у пацієнта даних за хронічний верхньощелепний синусит з наявністю множинних кістозних структур у порожнині синусу 3. Бажання пацієнта приймати участь у дослідженні та виконувати рекомендації згідно дизайну дослідження.
Критерії невключення пацієнта у дослідження	<ol style="list-style-type: none"> 1. Вік до 18 років. 2. Вагітність та годування груддю. 3. Пацієнти з хронічним риносинуситом з назальним поліпозом. 4. Попередньо проведені FESS з різних причин 5. Пацієнти з гострим бактеріальним риносинуситом, що вимагають проведення курсу антибіотикотерапії або FESS за ургентними показаннями. 6. Наявність супутніх захворювань в стадії загострення.
Критерії виключення пацієнта з дослідження	<ol style="list-style-type: none"> 1. Відмова від подальшого проходження дослідження на будь-якому з його етапів. 2. Виявлення критеріїв невключення пацієнта

Залежно від об'єму надання та особливостями ведення післяопераційного періоду допомоги всіх пацієнтів з хронічним верхньощелепним синуситом із наявністю множинних кіст верхньощелепних пазух було поділено на клінічні групи (табл.2.3).

Таблиця 2.3

Групи дослідження

Група дослідження	ОСОБЛИВОСТІ ЛІКУВАЛЬНОЇ ТАКТИКИ
Контроль (N=23)	Практично здорові особи, яким проводились функціональні та ендоскопічні дослідження (МЦК, риноманометрія, ендоскопія ПН).
Досліджувана 1 (N=34)	Пацієнти, яким проводилося лікування хронічного верхньощелепного синуситу (ХВС) згідно з УКПМД «Хронічний риносинусит». Хірургічний доступ до верхньощелепної пазухи через середній носовий хід
Досліджувана 2 (N=25)	Пацієнти, яким лікування ХВС проводилось із застосуванням терапії за УКПМД; ендоназальну ендоскопічну синусотомію Хірургічний доступ до верхньощелепної пазухи через нижній носовий хід (нижній максиллярний доступ)

Продовження таблиці 2.3

Групи дослідження

Досліджувана 3 (N=30)	Доступ до верхньощелепного синусу для видалення кіст і корекції ОМК – серединномаксиллярний. Крім застосування терапії за УКПМД у післяопераційному періоді проводилось використання препарату «мірамістин», уведення якого в оперований синус здійснювалось через розширений природний отвір в середньому носовому ході.
Досліджувана 4 (N=26)	Пацієнти, котрим ендоназальну ендоскопічну синусотомію для видалення кіст проводили із застосуванням нижнього максиллярного доступу. Крім застосування терапії за УКПМД у післяопераційному періоді проводилось використання препарату «мірамістин», уведення якого в оперований синус здійснювалось через бужований природний отвір в ділянці ОМК.

Розподіл пацієнтів з ХВС проводився за рандомізованим принципом, тому загалом кількість осіб чоловічої та жіночої статі, що ввійшли до груп дослідження, була практично однаковою: 51,3 % та 48,7 % відповідно. Дані співвідношення пацієнтів досліджуваних груп за віком та статтю у абсолютних цифрах та відсотках представлено у таблиці 2.4. Загалом, достовірної різниці між кількістю осіб чоловічої та жіночої статі не відзначається ($p>0,05$).

Наведені дані засвідчують репрезентабельність розподілу пацієнтів між досліджуваними групами.

Для більш точного відображення даних розподілу пацієнтів за віком та статтю ці показники представлені у якості діаграми (рис.2.2).

Представлені дані показують про наявність певних відмінностей у розподілі пацієнтів за статтю в різних вікових діапазонах: так, у віковому діапазоні 26-35 та 36-45 років достовірно превалювали особи чоловічої статі, а у віковому діапазоні – 46-55 років – особи жіночої статі. У вікових діапазонах 18-25 та 56 та > – достовірної різниці в статевому співвідношенні не відмічалось.

Таблиця 2.4

Розподіл пацієнтів досліджуваних груп за статтю і віком

Вік	Усього		чоловіки		жінки	
	n	%	n	%	n	%
18-25	12	10,43	6	5,22	6	5,22
26-35	37	32,17	21	18,26	16	13,91
36-45	30	26,09	18	15,65	12	10,43
46-55	19	16,52	6	5,21	13	11,30
56 та >	17	14,78	8	6,95	9	7,83
Усього	115	100	59	51,31	56	48,70

Етапи надання допомоги пацієнтам та послідовність досліджень у даній роботі представлено у таблиці 2.5.

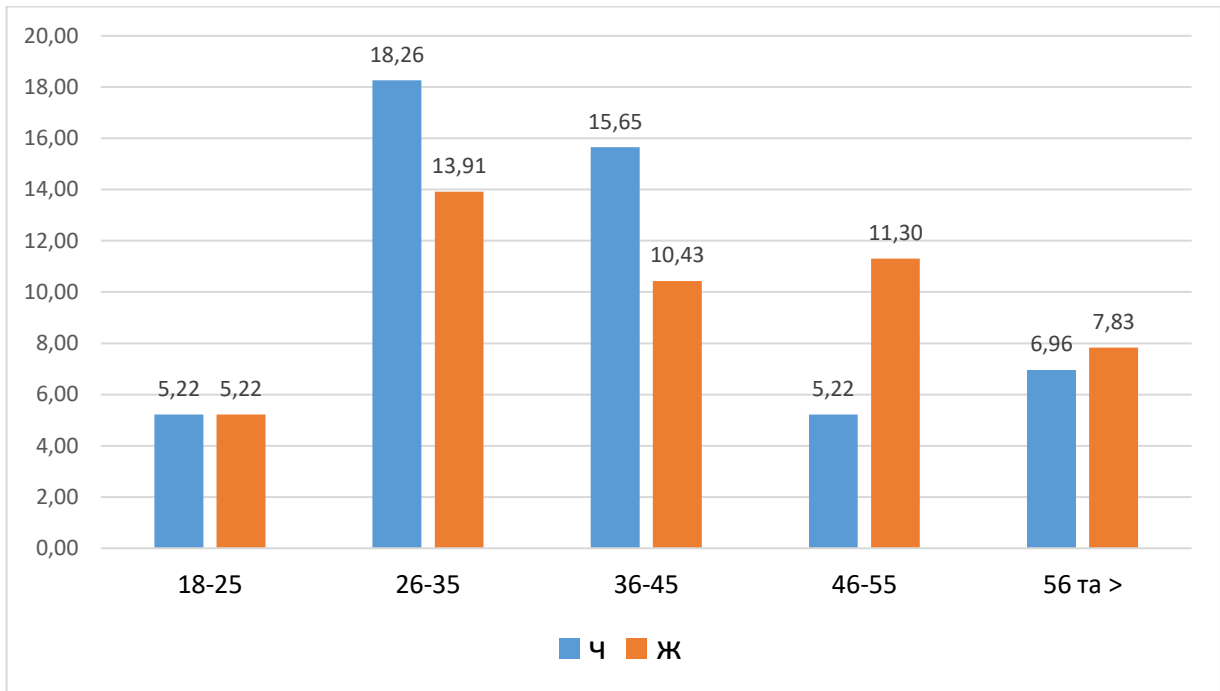


Рисунок 2.2. Співвідношення пацієнтів досліджуваних груп за віком і статтю (%).

Таблиця 2.5

Терміни проведення досліджень

№ з/п	Вид дослідження	Терміни проведення дослідження					
		До FESS	Хірургіч. Втруч.	5 доба	10 доба	30 доба	1 рік
1	КТ приносових пазух	*					*
2	Ендоскопія порожнини носа	*		*	*	*	*
3	Ринопневмометрія	*					*
4	Дослідження МЦК	*		*	*	*	
5	Культуральне дослідження		*	*	*		
6	SNOT 22	*		*	*	*	
7	Лунда-Кеннеді	*		*	*	*	

З метою отримання коректних результатів усі етапи дослідження проводились із дотриманням стандартних умов їх проведення, УКПМД і локальних протоколів надання медичної допомоги.

Лікування пацієнтів досліджуваних груп проводилось в умовах 2-х клінічних закладів, достовірної різниці в співвідношенні їх к-ті не відзначалось (рис. 2.3).

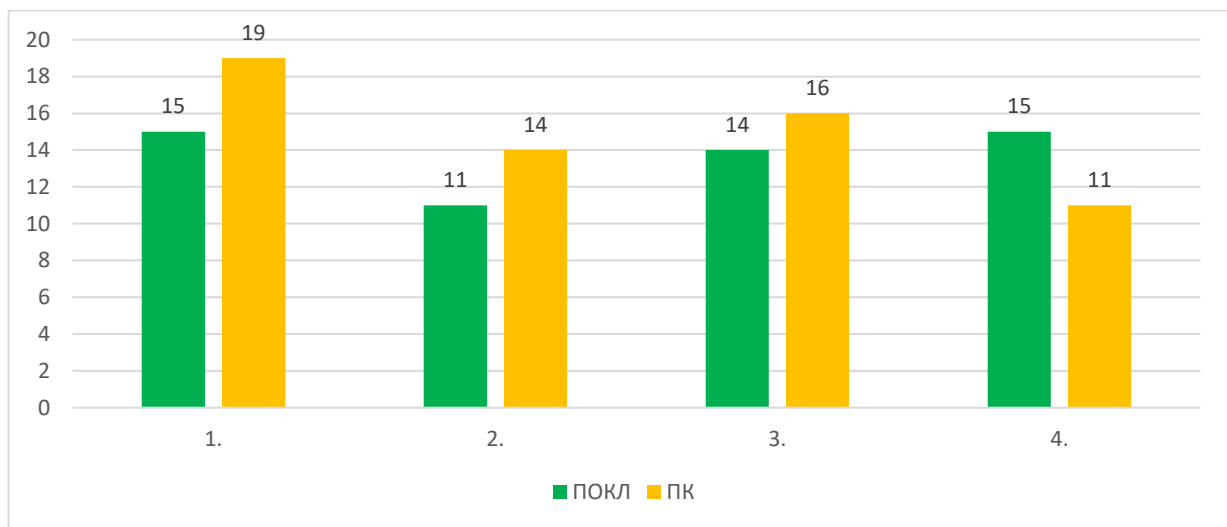


Рисунок 2.3. Розподіл пацієнтів досліджуваних груп за лікувальними закладами.

Пацієнтів із ХРС усіх клінічних груп дослідження лікували за УКПМД протягом двох тижнів. Це лікування включало іригаційну терапію: застосування ізотонічного розчину натрію хлориду ендоназально (носовий душ) 8 разів на добу. Пацієнтам 3 та 4 груп застосовувався фармакологічний препарат мірамістин згідно дизайну дослідження.

2.2. Клініко-лабораторне обстеження досліджуваних пацієнтів

На кожного пацієнта було заведено індивідуальну карту спостережень, в якій відображалися його об'єктивний статус, стан ділянки уражених зон порожнини носа й інформація, необхідна для подальшого клінічного й лабораторного досліджень.

Клініко-лабораторне обстеження хворих, метою якого був контрольований відбір пацієнтів згідно з дизайном дослідження, охоплювало

ретельний збір анамнестичних даних, результатів об'єктивного загальноклінічного й оториноларингологічного обстежень, лабораторних та інструментальних даних.

У разі виникнення питань диференціальної діагностики задля уникнення хвороб або патологічних станів, при яких пацієнт не допускається до клінічного дослідження, призначали додаткові лабораторні методи дослідження, консультації суміжних спеціалістів та ін.

2.3. Ендоскопічне дослідження порожнини носа та приносних пазух

Скринінг пацієнтів для проведення дослідження проводили в умовах ЛОР-кабінетів поліклінічних відділень. Ендоскопічну риноскопію порожнини носа виконували за допомогою ендоскопічної апаратури «Karl Storz» (Germany).

Порожнину носа оглядали в положенні пацієнта сидячи. За необхідності виконували місцеве знеболювання шляхом аплікації р-ну лідокаїну 10 %, із попередньою анемізацією СО порожнини носа р-ном ксилометазоліну 0,1 %. Огляд проводили ендоскопом Ø4 мм із 0°, 30°, 45° та 70° ангуляцією. В окремих випадках, при виражених набрякових явищах застосовували ендоскопи Ø2,7 мм і 0°, 45° та 70° ангуляцією. Для відстеження динаміки лікування проводили фото- або відеодокументування зони інтересу.

Оглядали перегородку носа, оцінювали колір СО порожнини носа, просвіт загального носового ходу. Особливу увагу звертали на структури ОМК і наявні аномалії ВНС. Після кожного дослідження дані вносили в карту спостереження пацієнта. Основні клінічні ендоскопічні складові, на які звертали першочергову увагу при проведенні обстеження, були ознаки, встановлені в ході ретроспективного дослідження, що відображено у таблиці 2.6.

Незалежно від клінічних ознак, що вважаються такими, що викликають утруднення носового дихання, усім досліджуваним пацієнтам проводили риноманометрію.

Таблиця 2.6

Діагностично значущі ендоскопічні ознаки при проведенні ендориноскопії у пацієнтів з хронічним верхньощелепним синуситом

№ з/п	Ендоскопічна ознака :
1	Стан слизової оболонки порожнини носка (колір, наявність набрякових явищ, поліпозні зміни)
2	Стан носових ходів (їх просвіт, наявність патологічного відокремлюваного)
3	Стан перегородки носа (наявність девіацій, гребнів, шипів).
4	Наявність змін на перегородці носа: перфорація, атрофічні процеси
5	Стан остіомеатального комплексу
6	Наявність додаткових отворів верхньощелепної пазухи

2.4. Комп'ютерно-томографічне дослідження

Пацієнтам усіх досліджуваних груп проводилось комп'ютерно-томографічне дослідження приносних пазух. Показаннями для його виконання були клінічні ознаки хронічного синуситу. Окремі пацієнти, при первинному амбулаторному огляді – скринінгу, вже мали результати виконаних попередньо КТ або МРТ досліджень. У тих випадках, коли вони були задованими або мали низьку клінічну інформативність, конусно-променева КТ приносних пазух виконувалась повторно. Рентгенограми у даному дослідженні не застосовувались.

Конусну комп'ютерну томографію проводили на томографі PaX-Zenit 3D виробництва Vatech Co., Ltd Hwaseon-si, Gyeonggi-do, Korea.

Дані КТ приносних пазух у поєднанні з даними ендоскопії порожнини носа лягли в основу розподілу пацієнтів на клінічні групи.

Основу цього розподілу склали: наявність або відсутність патологічних змін в ділянці остіомеатального комплексу, наявність додаткових отворів верхньощелепних пазух.

2.5. Дослідження функції МЦК порожнини носа

Одним з основних компонентів неспецифічного захисту дихальних шляхів є мукоциліарний кліренс (МЦК). МЦК – це рух назального секрету, зумовлений коливальними рухами війок війчастого епітелію СО носа і приносних пазух, який переміщує слиз – золь і гель поверхнею СО в бік носоглотки. МЦК є механізмом природного очищення порожнини носа, і його активність відбиває стан захисної системи порожнини носа. Але напрямок руху слизу в переддвер'ї носа відрізняється, він спрямований у бік ніздрів, тому маркери дослідження (сахарин) у цю зону не наносили.

Дослідження проводилось тричі: до проведення хірургічного втручання, на 10 і 30 добу після синусотомії.

Функцію мукоциліарної транспортної системи СО порожнини носа досліджували за допомогою сахаринового тесту. Шматок сахаринового пилу об'ємом до 1 мм³ наносили на нижню носову раковину, відступивши від її переднього кінця на 1 см. Фіксували час із моменту нанесення маркера на слизову оболонку порожнини носа до виникнення відчуття солодкого присмаку. Під час дослідження пацієнту рекомендували спокійно дихати. Починаючи з 10 хвилини дослідження, очікували повідомлення про виникнення смакового відчуття. Транспортну функцію миготливого епітелію оцінюють за часом появи відчуття солодкого смаку: нормальним вважається інтервал (10–15) хв. При порушеннях I ступеня цей показник становить (20–30) хв, II ступеня — (30–60) хв, а III ступеня — перевищує 60 хв.

2.6. Риноманометричне дослідження

На всіх етапах дослідження пацієнтам проводили об'єктивне оцінювання функції носового дихання – риноманометрію.

Риноманометрія – це метод кількісної оцінки функції носового дихання, за допомогою якого вимірюють внутрішньоносовий тиск і витрату об'єму повітря через ніс. Останніми роками широко застосовують метод комп'ютерної риноманометрії, який дозволяє отримати різні кількісні показники стану носового дихання і його резерву [294, 295].

Нами проводилась активна передня риноманометрія, під час якої пацієнт активно дихав через одну носову порожнину, тоді як різницю ринохоанального тиску оцінювали в протилежній порожнині носа.

Цей метод дослідження вимагає дотримання стандартизації методики його проведення. Вимірювання проводять у сидячому положенні досліджуваного, після адаптаційного періоду (20-30) хв. Лікар-дослідник має провести інструктаж і кілька попередніх пробних досліджень, аби досліджуваний мав змогу зорієнтуватися в методології проведення дослідження. Час для проведення повного циклу інсталяції риноманометрії – близько 30 хвилин. Для операційних систем Windows 8 – 10 інсталяція відбувається автоматично.

Вимірювання повітряного потоку в обох половин носа виконували окремо: до і після місцевого використання деконгестантів. Після їх застосування дослідження другої фази проводили через (10-15) хв, після досягнення ефекту дії препарату.

Функціонально і структурно риноманометр становить собою програмно-апаратний комплекс, що складається з вимірювального модуля, маски й відповідного програмного забезпечення. Зовнішній вигляд пристрою для риноманометрії та його принципову схему показано на рисунках 2.4 та 2.5.

Рисунок 2.4. Риноманометричне дослідження із застосуванням риноманометру



«Optimus» (маска герметично притиснута до обличчя досліджуваного).

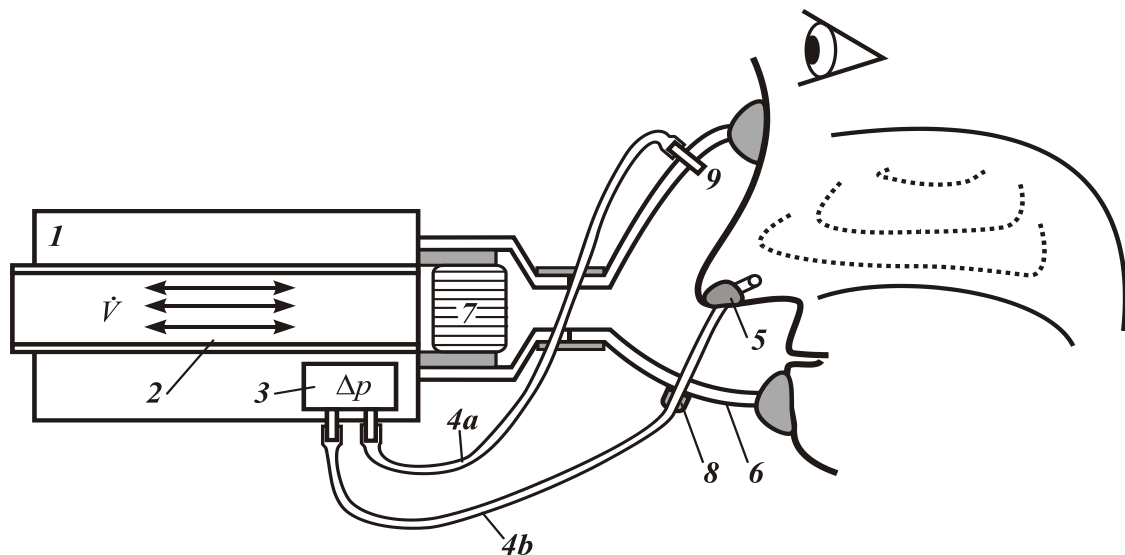


Рисунок 2.5. Принципова схема риноманометру «Optimus»

Для функціональної діагностики носового дихання в роботі використовували метод передньої активної риноманометрії при форсованому

диханні. Цей метод дозволяє доказово охарактеризувати ступінь порушення носового дихання шляхом визначення коефіцієнта A аеродинамічного носового опору у вигляді відношення перепаду тиску Δp на носовій порожнині до величини об'ємної витрати Q повітря в різних фазах одного дихального циклу згідно з формулою

$$A = \frac{\Delta p}{Q} \left[\frac{\text{кПа}}{\text{л / с}} \right]$$

Величина аеродинамічного носового опору вимірюється як відношення тиску в кілопаскалях на літр за секунду – [кПа / (л / с)] [294, 295].

Вимірювання виконували за допомогою комп'ютерного риноманометру «Optimus» для тестування носового дихання (свідоцтво про державну реєстрацію №14777/2015 від 12.06.2015 р.) [294-297].

2.7. Суб'єктивні та об'єктивні методики оцінки стану пацієнта

З метою оцінки якості життя пацієнта в динаміці перед хірургічним втручанням та після нього виконувалось опитування з використанням анкети **SNOT-22** (Sinusnasal outcome test-22) – (рис. 2.6). При вивченні результатів опитування аналізувалась сума балів якості життя пацієнта за цифровою шкалою:

- 0 - «відсутність скарги»,
- 1 - «слабко виражений симптом»,
- 2 - «незначна вираженість симптому»
- 3 - «помірна вираженість симптомів»
- 4 - «серйозна вираженість симптому»
- 5 - «симптом дуже серйозний».

ШІБ _____ № дослідження _____ Група _____

SNOT 22 № _____ Нижче Ви знайдете перелік симптомів і соціальних/емоційних проявів Вашого захворювання. Ми хотіли б знати більше про ці проблеми і будемо вдячні за Ваші відповіді на наступні питання коли Ви будете в змозі. Немає вірних або невірних відповідей, і тільки Ви можете надати нам цю інформацію. Будь ласка, оцініть Ваші скарги, які вони були протягом останніх днів. Дякуємо Вам за участь. Не соромтесь звернутись по допомогу в разі потреби.

	Визначте наскільки вираженою і значимою для Вас є вказана проблема, в момент коли Ви її відчуваєте, обведіть кружком ступінь вираженості скарги/стану, запропонованих шкалою	Не турбує взагалі	Дещо турбує	Неприємна проблема	Помірна проблема	Виражена проблема	Максимальна вираженість	Найбільш значимі
1	Необхідність форсованого очищення носу	0	1	2	3	4	5	0
2	Чхання	0	1	2	3	4	5	0
3	Нежить	0	1	2	3	4	5	0
4	Кашель	0	1	2	3	4	5	0
5	Відчуття стікання слизу по задній стінці глотки	0	1	2	3	4	5	0
6	Густі виділення з носу	0	1	2	3	4	5	0
7	Відчуття «поповнення» у вусі	0	1	2	3	4	5	0
8	Запаморочення	0	1	2	3	4	5	0
9	Біль / тиск у вухах	0	1	2	3	4	5	0
10	Біль / тиск у ділянці обличчя	0	1	2	3	4	5	0
11	Труднощі із засинанням	0	1	2	3	4	5	0
12	Пробудження вночі	0	1	2	3	4	5	0
13	Недостатньо тривалий нічний сон	0	1	2	3	4	5	0
14	Відчуття втоми після сну	0	1	2	3	4	5	0
15	Швидка втомлюваність	0	1	2	3	4	5	0
16	Зниження працездатності	0	1	2	3	4	5	0
17	Зменшення концентрації	0	1	2	3	4	5	0
18	Відчуття розчарування / неспокою / дратівливості	0	1	2	3	4	5	0
19	Відчуття суму	0	1	2	3	4	5	0
20	Відчуття збентеженості	0	1	2	3	4	5	0
21	Порушення відчуття смаку/запаху	0	1	2	3	4	5	0
22	Блок/закладеність носу	0	1	2	3	4	5	0
	Всього							

Дата:

Відмітьте 5 найбільш значимих для Вас симптомів тут ↑

Рисунок 2.6. Опитувальник SNOT-22 (sinonasal outcome test)

Та окремо – значення груп питань у опитувальнику, які відображають вплив на якість життя пацієнтів за відповідними симптомами: ринологічна група, група екстраназальних ринологічних симптомів, вушні (фаціальні симптоми), симптоми психологічної дисфункції та розладів сну.

Метод оцінки **Лунда-Кеннеді**, застосовано для визначення стану різних аспектів хронічного риносинуситу який включає оцінку окремих параметрів, що відображають ступінь вираженості захворювання приносівих пазух. Оцінка за

методом Лунда-Кеннеді зазвичай проводиться під час ендоскопічного огляду порожнини носа та приносних пазух. Використовується ендоскоп для візуалізації та класифікації різних параметрів за шкалою, яка охоплює 0-2 бали для кожного параметра.

Оцінка включає наступні параметри:

1. **Поліпи:** Визначається кількість та розміри поліпів у ПН та придаткових пазухах. 0 балів: Відсутність поліпів. 1 бал: Наявність декількох малих поліпів. 2 бали: Велика кількість або великі розміри поліпів.
2. **Утруднення носового дихання:** Визначається ступінь утруднення носового дихання. 0 балів: Нормальне носове дихання. 1 бал: Легке або помірне утруднення носового дихання. 2 бали: Важке або обмежене носове дихання.
3. **Секреція:** Визначається кількість та консистенція виділення з носа та придаткових пазух. 0 балів: Відсутність секретії. 1 бал: Мінімальна або помірна кількість слизово-гнійних виділень. 2 бали: Значна кількість густої гнійної секретії.
4. **Припухлість слизової оболонки:** Визначається ступінь припухлості слизової оболонки носа та придаткових пазух. 0 балів: Відсутність припухлості. 1 бал: Легка або помірна припухлість. 2 бали: Виражена припухлість.
5. **Запалення:** Визначається наявність ознак запалення, таких як гіперемія та гнійна зміна. 0 балів: Відсутність ознак запалення. 1 бал: Легка або помірна гіперемія або гнійна зміна. 2 бали: Виражена гіперемія або гнійна зміна.

Кожен параметр оцінюється окремо і отримані бали підсумовуються для отримання загального показника. Максимальна сума балів за методом Лунда-Кеннеді становить 10. Вища сума балів вказує на більш важкий ступінь хронічного риносинуситу [298]. Дослідження проводили з дотриманням стандартних умов для мінімізації впливу на консистентність оцінки результатів, мінімізації суб'єктивних елементів у дослідженні.

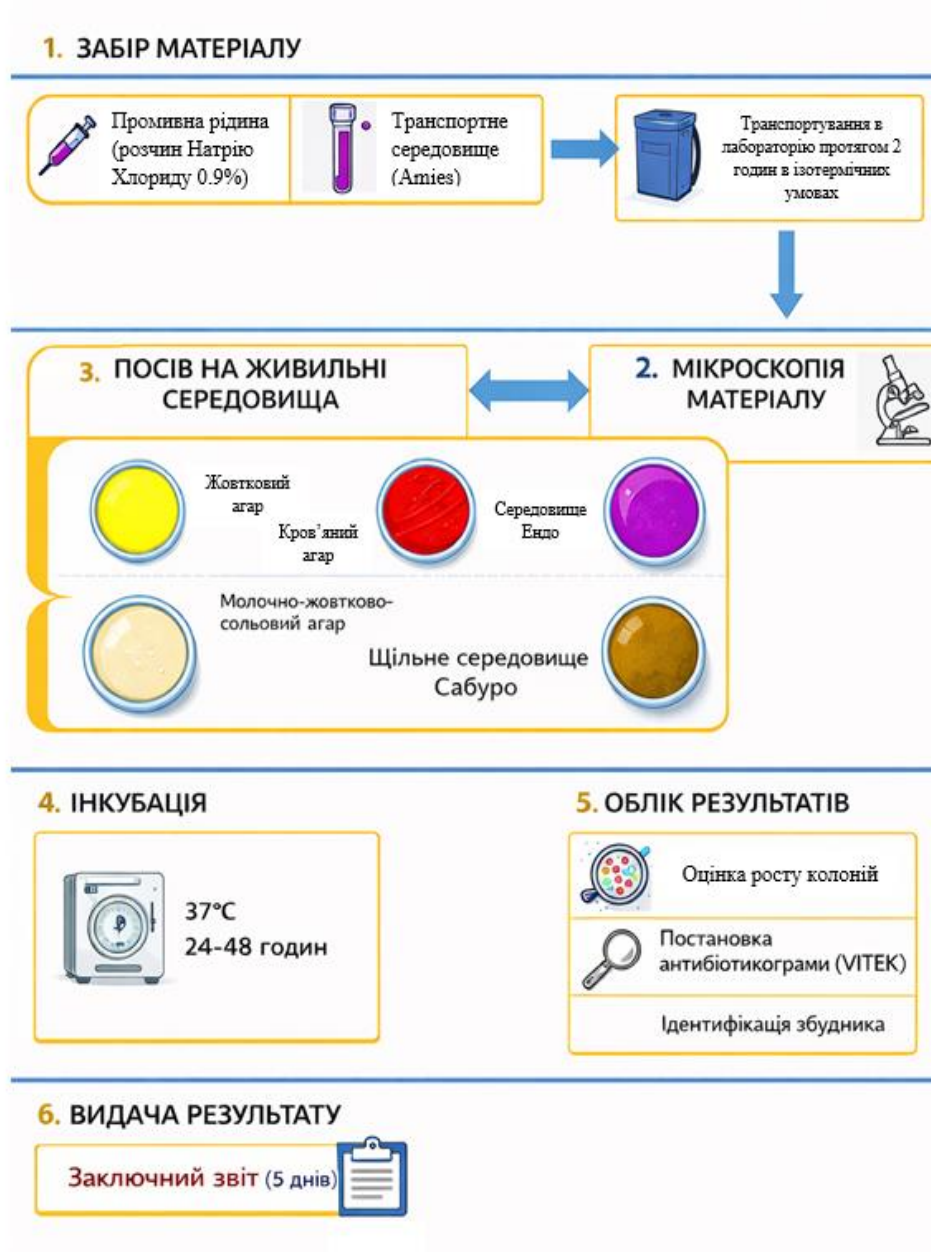
2.8. Мікробіологічне дослідження (виділення та ідентифікація мікроорганізмів).

Оцінювання якісного та кількісного стану мікробіоти верхньощелепної пазухи у пацієнтів з хронічним риносинуситом до оперативного втручання та його динаміки під час лікування в ранньому та пізньому післяопераційному періодах здійснювали за результатами мікробіологічного (бактеріологічного та мікологічного) дослідження вмісту пазухи. Мікробіологічне дослідження проводили до початку лікування, на 5 та 10 добу після операції. Матеріалом для мікробіологічного дослідження був синоназальний секрет верхньощелепної пазухи.

Забір матеріалу для мікробіологічного дослідження

Забір біологічного матеріалу для дослідження з верхньощелепної пазухи у пацієнтів з хронічним риносинуситом виконувався під ендоскопічним контролем ригідного ендоскопа 0° або 30° під час операції (інтраопераційно). Після створення доступу до верхньощелепної пазухи шляхом видалення нижньої частини гачкоподібного відростка (пацієнти 1-ої групи) або формування штучного отвору в нижньому носовому ході (пацієнти 2-ої групи), в просвіт верхньощелепної пазухи вводили 5 мл 0,9 % стерильного фізіологічного розчину NaCl. Аспірація промивної рідини разом із синоназальним секретом відбувалася за допомогою одноразового стерильного шприця через з'єднаний з ним стерильний ПХВ катетер. Після цього досліджуваний матеріал в кількості 1 мл поміщали в пробірку з напіврідким транспортним середовищем Еймса (JS Medical Vaterial, Китай) і доставляли в бактеріологічну лабораторію КП «ПОКЛ ім. М.В. Скліфосовського ПОР» протягом 2 годин в ізотермічних умовах. Виділення та ідентифікацію мікроорганізмів проводили в бактеріологічній лабораторії КП «ПОКЛ ім. М.В. Скліфосовського ПОР».

Мікробіологічне дослідження здійснювали за наступною схемою, що відображена на рисунку 2.7.



Примітка: підпис і позначення на рисунку 2.7 на наступній сторінці.

Рисунок 2.7. Схема мікробіологічного дослідження:

1) забір матеріалу; 2) мікроскопія; 3) посів на живильні середовища; 4) інкубація; 5) облік результатів, ідентифікація клінічних ізолятів на підставі вивчення їхніх біологічних властивостей; 6) видача остаточних результатів.

В досліджуваному матеріалі визначали видовий склад аеробної, факультативно-анаеробної умовно-патогенної та патогенної мікробіоти, а також встановлювали популяційний рівень кожної таксономічної одиниці.

На першому етапі з біологічного матеріалу готували мазки, забарвлювали за методом Грама та проводили мікроскопічне вивчення з метою визначення морфологічних та тинкторіальних властивостей мікробіоти, а також для вибору живильних середовищ, на які здійснювали посіви [Климнюк!]. Для культивування мікроорганізмів використовували поживні середовища, оптимальні за складом для їхнього росту і розмноження (універсальні, спеціальні, диференційно-діагностичні та селективні). Представників роду *Staphylococcus* вирощували на селективному поживному середовищі – жовтково-сольовому агарі (ЖСА), спеціальному поживному середовищі – кров'яному агарі (МПА з додаванням 5% крові), а також на селективному поживному середовищі – молочно-жовтково-сольовому агарі (МЖСА). Для культивування бактерій роду *Streptococcus* використовували кров'яний агар. Факультативно анаеробні ентеробактерії та інші грам-негативні мікроорганізми (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Pseudomonas* spp., *Enterococcus* spp.) культивували на диференційно-діагностичному середовищі Ендо. Для виділення дріжджоподібних грибів роду *Candida* та міцеліальних грибів родів *Aspergillus* та *Penicillium* застосовували селективне щільне середовище Сабуро.

Для одержання чистих культур мікроорганізмів та визначення їхнього популяційного рівня стерильною бактеріологічною петлею проводили посів біологічного матеріалу секторним методом на відповідні поживні середовища. Посіви інкубували у термостаті при температурі 37°C протягом 24–48 годин.

Ідентифікацію виділеної чистої культури проводили за загальноприйнятими методами на підставі вивчення біологічних властивостей мікроорганізмів: морфології, тинкторіальних особливостей, характеру росту на поживних середовищах, біохімічної активності, антигенної структури (рис.2.8).

Популяційний рівень (кількісне оцінювання росту) аеробних та факультативно-анаеробних мікроорганізмів, виділених із біоматеріалу верхньощелепної пазухи, визначали шляхом підрахунку кількості однотипних колоній та колонієутворюючих одиниць в 1 мл (КУО/мл) досліджуваного матеріалу. Отримані дані щодо кількості колонієутворюючих одиниць виділених мікроорганізмів (КУО/мл) виражали в десяткових логарифмах (\lg КУО/мл).

Визначення видової належності представників роду *Staphylococcus* починали з виявлення ключових факторів патогенності. Встановлювали здатність мікроорганізмів продукувати ферменти плазмокоагулазу та лецитиназу, а також визначали їхню гемолітичну активність. За наявності плазмокоагулюючої активності клінічні ізоляти *Staphylococcus* spp. диференціювали на коагулазонегативні та коагулазопозитивні. Остаточний висновок щодо ідентифікації клінічних ізолятів встановлювали за допомогою діагностичної тест-системи STAPHYtest-24 (ErbaLachema, Чеська республіка), на підставі обліку 24 біохімічних тестів для визначення ферментативних властивостей представників *Staphylococcus* spp.

Ідентифікацію бактерій роду *Streptococcus* починали з проведення контролю гемолітичної активності мікроорганізмів. За характером росту на кров'яному агарі бактерії роду *Streptococcus* диференціювали на 3 типи: β -гемолітичні (утворювали прозору зону – зону гемолізу навколо колонії), γ -гемолітичні (утворювали зону позеленіння навколо колонії), α -гемолітичні (відсутність зони гемолізу навколо колонії). За результатами аналізу біохімічних властивостей клінічних ізолятів визначали вид стрептококів. З цією метою використовували діагностичний набір STREPTOtest-24 (ErbaLachema, Чеська республіка), який містив 24 біохімічні тести для визначення ферментативних властивостей бактерій *Streptococcus* spp. Для остаточного встановлення видової належності клінічних ізолятів використовували автоматичний бактеріологічний аналізатор Vitec –2 compact bioMérieux (Франція).

Факультативно анаеробні ентеробактерії (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp.) культивували на диференційно-діагностичному середовищі Ендо. Ідентифікацію *Escherichia coli*, клінічних ізолятів *Klebsiella* spp., *Pseudomonas* spp., *Enterococcus* spp. починали з визначення морфологічних та тинкторіальних властивостей виділених мікроорганізмів. Для наступного етапу ідентифікації використовували автоматичний бактеріологічний аналізатор Vitec – 2compact bioMérieux (Франція) для вивчення та контролю ферментативної активності бактерій.

Ідентифікацію *Enterococcus faecium* проводили за морфологічними та тинкторіальними властивостями. За допомогою діагностичного набору STREPTOtest-24 (ErbaLachema, Чеська республіка), який містив 24 біохімічних тести, здійснювали остаточну ідентифікацію на підставі визначення біохімічної активності представників *Enterococcus* spp.

Для ідентифікації *Kosuria* spp. застосовували діагностичну тест-систему STARHYtest-24. Остаточне визначення видової належності представників роду *Kosuria* здійснювали з використанням автоматичного бактеріологічного аналізатора Vitec – 2compact bioMérieux (Франція).

Ідентифікація дріжджоподібних грибів роду *Candida* відбувалася за результатами визначення морфологічних, тинкторіальних, культуральних та біохімічних властивостей клінічних ізолятів. При мікроскопічному вивченні нативних (незабарвлених) препаратів та мазків, забарвлених за Грамом, звертали увагу на наявність круглих або овальних дріжджових клітини, що брунькуються, а також псевдогіфів та псевдоміцелію, хламідоспор та бластоспор, оцінювали їхню здатність до утворення «ростових трубок». Поруч із цим під час мікроскопії визначали наявність справжнього міцелію, характерного для мікроміцетів *C. albicans* та окремих штамів *C. tropicalis*. Ідентифікація дріжджоподібних грибів роду *Candida* відбувалася за допомогою діагностичної системи CANDIDA-Screen (ErbaLachema, Чеська республіка) на підставі обліку результатів 8 біохімічних тестів для визначення ферментативних

властивостей грибів цього роду. Заключне встановлення видової належності клінічних ізолятів здійснювали за допомогою автоматичного бактеріологічного аналізатора Vitec – 2 compact bioMérieux (Франція).

Для мікроміцетів родів *Aspergillus* та *Penicillium* ідентифікацію клінічних ізолятів здійснювали під час мікроскопічного дослідження нативних (незабарвлених) препаратів на підставі вивчення особливостей структури міцелію (колір гіф, наявність септ). Наступним етапом оцінювали особливості будови конідіїв і спор, звертали увагу на форму, розмір та колір конідіїв, особливості конідіогенних структур, характер взаємного розташування.

2.9. Ендоскопічні хірургічні методики

Хірургічне втручання усім пацієнтам проводились під ендотрахеальним наркозом із застосуванням газової суміші з севораном. Застосовувались ендоскопічні ендоназальні малоінвазивні технології з використанням ендоскопічної техніки Karl Storz.

Для проведення синусотомії застосовувались 2 основних доступи: серединний та нижньомаксилярний, що представлено схематично (рис.2.8).

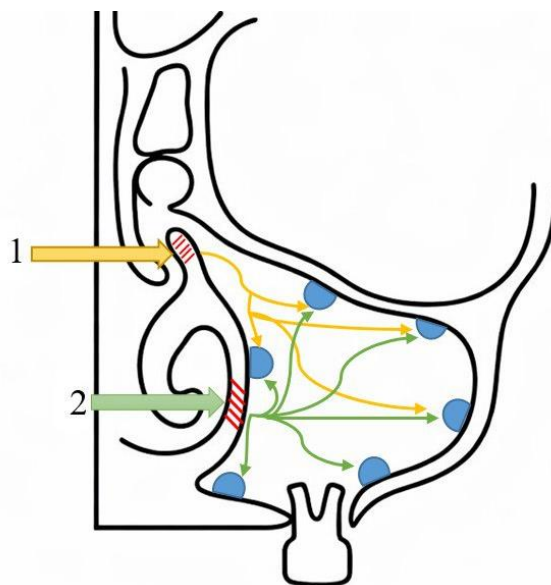


Рисунок 2.8. Схема проведення синусотомії: 1 – серединна (з формуванням штучного співустя); 2 – нижньотурбінальна (без формування співустя)

В ході виконання ендоскопічного втручання усім пацієнтам здійснювався забір матеріалу для проведення культурального дослідження. Після цього проводилось поетапне видалення кістозних утворень верхньощелепного синусу з мінімальною травматизацією слизової оболонки для дотримання основних принципів малоінвазивної функціональної синусохірургії. Отриманий матеріал – оболонки кістозних структур – відправлявся для проведення морфологічного дослідження.

Пацієнтам 2 та 4 клінічних груп на завершальному етапі втручання в оперовану пазуху через штучний або природний отвір вводили 2 мл розчину мірамістину. Перебування у стаціонарі після втручання за регламентом клініки, зазвичай тривало 1 добу.

Пацієнтам, у котрих мали місце патологічні зміни внутрішньоносових структур, що склали загалом 82,61 % з усіх груп, проводилась функціональна корекція ВНС відповідно виявленим патологічним змінам.

2.10. Морфологічні методи дослідження

Для досягнення мети дисертаційного дослідження та розв'язання поставлених завдань було застосовано комплекс взаємодоповнюючих морфологічних методів, які забезпечили якісну і кількісну оцінку структурної організації слизової оболонки верхньощелепних пазух людини не ураженої патологічними змінами та за умов її полікістозних змін.

У дослідженні було використано парафінові гістологічні зрізи, напівтонкі епоксидні зрізи, забарвлення гематоксиліном і еозином, метиленовим синім, толуїдиновим синім, поліхромним барвником, а також забарвлення за ван Гізоном з дофарбуванням по Харту; імуногістохімічний аналіз проводили з використанням маркерів Ki-67, CD68, CD3, CD20 та CD34.

2.10.1. Гістологічні методи дослідження

Гістологічне дослідження було базовим етапом морфологічного аналізу й застосовувалося для загальної оцінки гістоархітекtonіки слизової оболонки

верхньощелепної пазухи, з'ясування особливостей покривного епітелію, стану базальної мембрани, власної пластинки, підслизової основи, залозистого апарату та елементів гемомікроциркуляторного русла.

Саме цей метод забезпечував первинну верифікацію морфологічного фенотипу неуражених ділянок слизової оболонки та патоморфологічних проявів її ремоделювання при полікістозних змінах.

Оглядові препарати досліджували на парафінових зрізах, що відповідало стандартній логіці світлооптичної гістології: після фіксації матеріалу та стандартної гістологічної проводки біоптати заливали в парафін, виготовляли серійні зрізи, переносили їх на предметні скельця, висушували, депарафінізували, дегідратували і проводили відповідне забарвлення.

Такий підхід є класичним для морфологічної діагностики, оскільки належна проводка, дегідратація, просвітлення та парафінова заливка визначають якість подальшої візуалізації тканинних структур [300, 301].

Основним забарвленням було гематоксиліном і еозином. Його використовували для оцінки цілісності та товщини епітеліального шару, співвідношення війчастих і келихоподібних епітеліоцитів, вираженості набряку строми, характеру клітинної інфільтрації, наявності кістоподібних порожнин, стану секреторних відділів залоз, а також судинних реакцій.

Метод гематоксилін-еозинового забарвлення залишається «золотим стандартом» гістопатологічної оцінки, оскільки забезпечує контрастне фарбування ядер, цитоплазми та міжклітинної речовини, що дає змогу диференціювати основні тканинні компоненти і своєчасно виявляти як реактивні, так і деструктивні зміни [300, 301].

Для детальнішої оцінки волокнистого компонента сполучної тканини, ступеня колагенізації та фіброзної трансформації строми застосовували забарвлення за ван Гізоном з дофарбуванням по Харту. Таке поєднання методик є доцільним у випадках, коли необхідно одночасно диференціювати колагенові

та еластичні структури, зокрема у стінках мікросудин і в перикистозних ділянках.

Ці модифікації методів забарвлення дозволили нам чітко візуалізувати еластичні мембрани, окреслити колагенізований матрикс, що особливо важливо при оцінці хронізації запального процесу та процесів ремоделювання структурних компонентів слизової оболонки максилярних пазух при полікістозних змінах [302].

З урахуванням завдань дисертаційної роботи для високороздільної оцінки мікроструктур використовували також напівтонкі епоксидні зрізи. Напівтонкі зрізи забезпечували значно кращу деталізацію меж клітин, контурів мікросудинної стінки, співвідношення ендотеліоцитів, перицитів і периваскулярного мікрооточення, а також характеру секреторних відділів і вивідних проток залозистого компонента. Використання толуїдинового синього для епоксидних напівтонких зрізів належить до добре відпрацьованих підходів високороздільної світлової морфології, які є відтворюваними у якісному й кількісному аналізі тонких тканинних структур [303].

Метиленовий синій для забарвлення напівтонких зрізів застосовували для підсилення контрасту клітинних меж, ядерних структур та елементів мікроциркуляторного русла. Поліхромний барвник використовували тоді, коли необхідно було краще розмежувати різні компоненти судинної стінки, периваскулярний фіброз і клітинну інфільтрацію. Сукупне використання оглядових парафінових та високороздільних епоксидних препаратів дало змогу поєднати панорамну оцінку тканини з детальним аналізом мікрооточення окремих структурних компонентів.

Вивчення гістологічних препаратів на мікроскопічному рівні проводили за допомогою світлового мікроскопа, укомплектованого цифровою мікрофотонасадкою Olympus C 3040-ADU. Візуалізацію досліджуваних структур, фотофіксацію мікроскопічних зображень, їх архівування та морфометричний аналіз здійснювали з використанням програмного комплексу

Olympus DP-Soft (ліцензії № VJ285302, VT310403, 1AV4U13B26802). Використання цього комплексу забезпечувало високий рівень документування результатів мікроскопічного дослідження, можливість детальної оцінки морфологічних особливостей препаратів при різних збільшеннях, а також створення цифрового банку мікрофотографій для подальшого аналізу й ілюстрування отриманих результатів.

2.10.2 Імуногістохімічні методи дослідження.

Імуногістохімічний метод застосовували для фенотипування клітинних популяцій і візуалізації тканинних структур, функціонально пов'язаних із проліферацією, місцевою імунною відповіддю та станом мікроциркуляторного русла.

На відміну від рутинних гістологічних забарвлень, імуногістохімія дозволяє виявляти антиген-специфічні структури в межах збереженого тканинного контексту, що є особливо важливим при аналізі взаємозв'язку епітеліальних, стромальних, судинних та імунокомпетентних компонентів слизової оболонки [304, 305].

У дослідженні, ми використовували панель маркерів Ki-67, CD68, CD3, CD20 та CD34. Їх добір був патоморфологічно обґрунтованим: Ki-67 характеризує проліферативну активність клітин; CD68 відображає макрофагально-гістіоцитарну ланку; CD3 ідентифікує Т-лімфоцити; CD20 - В-лімфоцити; CD34 використовується для візуалізації ендотелію кровоносних мікросудин і оцінки мікроциркуляторного компоненту.

Подібні панелі маркерів широко застосовуються в дослідженнях слизових оболонок носа й приносних пазух, зокрема при хронічному риносинуситі й поліпозних змінах, для характеристики імунного інфільтрату та судинної перебудови [306-308].

Імуногістохімічні реакції виконували на парафінових зрізах за хромогенним пероксидазним протоколом із дозбарвленням гематоксиліном Майєра, що прямо відображено в описах мікрофотографій розділів дисертації.

Такий підхід відповідає сучасним уявленням про послідовність ІГХ-детекції: депарафінізація і дегідратація зрізів; відновлення антигенної активності (antigen retrieval); блокування ендогенної пероксидазної активності; інкубація з первинним антитілом; нанесення вторинної системи візуалізації; проявлення хромогеном; дозобарвлення ядер; дегідратація, просвітлення та заключення препарату [304, 305, 309].

Антигенну демаскувальну обробку проводили, як теплову індуковану репарацію епітопів, оскільки саме цей підхід є найбільш відтворюваним для формалін-фіксованих парафінових зразків і суттєво підвищує доступність антигенів, маскованих під час фіксації. Вибір конкретного буфера (цитратний буфер рН 6,0 або EDTA-буфер рН 8,0-9,0) визначався специфікою антитіла і узгоджувався з технічними характеристиками реагенту [305, 309].

Після відновлення епітопів зрізи, інкубували із розчином для блокування ендогенної пероксидази, а далі із білковим блоком для зменшення неспецифічного фону.

Наступним етапом була інкубація з первинними антитілами до відповідних антигенів. Для візуалізації реакції застосовують полімерні LSAB/HRP-комплекси; після цього наносили хромоген 3,3'-діамінобензидин (DAB), який забезпечував утворення коричневого нерозчинного продукту в місці локалізації антигену.

Завершальним етапом було дозобарвлення гематоксиліном Майєра, що дозволяло чітко співвідносити імунопозитивні структури з ядерно-тканинною архітектонікою [304-306].

Для проведення імуногістохімічних реакцій ми використовували найуживаніші валідовані представники антитіл для FFPE-матеріалу, які широко використовуються у морфологічній практиці. Дані, щодо імуногістохімічних маркерів наведені у табл. 2.7. Інтерпретацію результатів імуногістохімічних реакцій проводили з урахуванням гістоцитотопографії імунопозитивних структур. Для Ki-67 оцінювали переважно ядерну експресію в базальному і

парабазальному шару епітелію; для CD68 - субепітеліальне, периваскулярне, перигландулярне й епітеліальне розташування макрофагів; для CD3 і CD20 - характер лімфоцитарного інфільтрату та його топографію; для CD34 - конфігурацію, щільність і морфологію судин мікроциркуляторного русла. На нашу думку саме така топографічна інтерпретація визначена принциповою для зіставлення імуногістохімічних даних із рутинними гістологічними мікропрепаратами.

Таблиця 2.7

Характеристика імуногістохімічної панелі маркерів, які використовувались для імуногістохімічних реакцій

Маркер	Повна назва антигену/клітинної мішені	Типовий валідований представник первинного антитіла*	Обґрунтування для використання
Ki-67	Ki-67 antigen (ядерний маркер клітинної проліферації)	Monoclonal Mouse Anti-Human Ki-67 Antigen, Clone MIB-1, Agilent/Dako	Оцінка проліферативної активності епітелію та регенераторної відповіді
CD68	CD68 (маркер моноцитів/макрофагів, гістіоцитів)	Monoclonal Mouse Anti-Human CD68, Clone KP1, Agilent/Dako	Візуалізація макрофагально-гістіоцитарної ланки
CD3	CD3 epsilon chain (пан-Т-клітинний маркер)	Polyclonal Rabbit Anti-Human CD3, Agilent/Dako	Ідентифікація Т-лімфоцитів і клітинно-опосередкованої ланки імунної відповіді
CD20	CD20cy/CD20 (В-клітинний мембранний антиген)	Monoclonal Mouse Anti-Human CD20cy, Clone L26, Agilent/Dako	Ідентифікація В-лімфоцитів і гуморальної ланки місцевого імунітету
CD34	CD34 class II (ендотеліальний і гемопоетичний маркер)	Monoclonal Mouse Anti-Human CD34 Class II, Clone QBEnd 10, Agilent/Dako	Візуалізація ендотелію мікросудин та оцінка мікроциркуляторної перебудови

Інтерпретацію результатів імуногістохімічних реакцій проводили з урахуванням гістоцитотопографії імунопозитивних структур. Для Ki-67 оцінювали переважно ядерну експресію в базальному і парабазальному шарах епітелію; для CD68 - субепітеліальне, периваскулярне, перигландулярне й епітеліальне розташування макрофагів; для CD3 і CD20 - характер лімфоцитарного інфільтрату та його топографію; для CD34 - конфігурацію, щільність і морфологію судин мікроциркуляторного русла. На нашу думку саме така топографічна інтерпретація визначена принциповою для зіставлення імуногістохімічних даних із рутинними гістологічними мікропрепаратами.

2.10.3 Морфометричний метод дослідження

Морфометричний аналіз застосовували для об'єктивізації структурних змін, виявлених при світлооптичному та імуногістохімічному дослідженні. Його проведення дозволило перейти від описової характеристики до кількісного підтвердження процесів ремоделювання слизової оболонки верхньощелепних пазух.

У нашій роботі морфометричній оцінці підлягали: товщина епітеліального шару; середня кількість війчастих і келихоподібних епітеліоцитів; середній загальний діаметр артеріол, капілярів і венул; середні діаметри мукозних і серозних кінцевих відділів залоз; кількість Ki-67-, CD68-, CD3-, CD20- та CD34- імунопозитивних структур у стандартизованій кількості полів зору. Кількісний аналіз здійснювали за однакових умов мікроскопії з урахуванням калібрування шкали в мікрометрах і суворого дотримання однакових критеріїв вибору полів зору.

Принципово важливим було те, що морфометрію проводили не ізольовано від патогістологічного контексту, а на тлі попередньої морфологічної стратифікації препаратів. Тому вимірювання виконували окремо в ділянках слизової оболонки без патологічних змін, у зонах полікістозної перебудови без вираженого активного запалення, а також у перикистозних зонах із ознаками

запального процесу. Такий підхід забезпечував коректне зіставлення морфометричних показників між групами і дозволяв виявити не лише напрямок, а й стадійність структурної перебудови.

Для імуногістохімічних реакцій результати виражали як середню кількість імунопозитивних структур у 10 полях зору, що відповідає загальноприйнятому морфометричному принципу напівкількісної стандартизації. Для мікросудинної ланки оцінювали загальний діаметр резистивних, обмінних і ємнісних мікросудин, оскільки саме ці параметри є інформативними щодо вазоконстрикції, вазодилатації, застійних явищ і порушення тканинної перфузії. Для епітеліального пласта аналізували товщину шару та клітинний склад, що дозволяло судити про ступінь дистрофії, гіперплазії, метапластичних змін і функціональну спроможність мукоциліарного апарату.

Отже, морфометричний метод у даному дослідженні мав не допоміжне, а доказове значення, оскільки саме він забезпечував кількісне підтвердження ремоделювання епітеліального, судинного, залозистого та імунокомпетентного компонентів слизової оболонки верхньощелепного синусу.

2.11. Питання етики проведення клініко-лабораторного дослідження

Безпосередньо перед проведенням дослідження в усіх пацієнтів було отримано інформовану згоду відповідно до вимог Конвенції Ради Європи з медичного регламенту і законів України з медичної сфери. Дозвіл на лабораторне культуральне дослідження вмісту приносних пазух та слизової оболонки верхньощелепних синусів затверджено комісією з біоетики Полтавського державного медичного університету, протокол № 234 від 15.01.2023 року.

До початку обстеження й лікування кожен пацієнт із діагнозом хронічний верхньощелепний синусит був у доступній формі проінформований про мету й методи дослідження, потенційні позитивні наслідки і можливий фізичний дискомфорт. Інформовану згоду після ознайомлення пацієнти підписували

особисто. Пацієнти були проінформовані, що в будь-який час вони можуть вийти з дослідження і це не вплине на їхнє подальше медичне обслуговування.

Уся діагностична, лікувальна (включаючи ендоскопічні хірургічні втручання), дослідницька робота проводились в умовах 2-х медичних лікувальних закладів: ЛОР-відділенні Полтавської обласної клінічної лікарні ім. М.В. Скліфосовського та у Полтавській приватній клініці Безега і К°. Зважаючи на договір про спільну діяльність та партнерство (Договір №54 від 29.11.2021р) між вказаною приватною клінікою та Полтавським державним медичним університетом, увесь процес надання допомоги та дослідження пацієнтів проводились безкоштовно.

Публікацію й будь-які форми висвітлення даних клініко-лабораторного дослідження виконували зі збереженням конфіденційності.

2.12. Статистичний аналіз отриманих результатів

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням пакету програм Microsoft Office Excel і розширення до нього Real Statistics 2021. Спочатку визначали, чи відповідає розподіл ознак гаусовій дисперсії (нормальний розподіл). Далі, за умов нормального розподілу ознак, використовували дисперсійний аналіз ANOVA з подальшим порівнянням груп за допомогою t-критерію Стьюдента. Для уникнення феномена множинних порівнянь застосовували поправку за методом Бонферроні. За умов невідповідності розподілу ознак у гаусовій дисперсії (ненормальний розподіл) використовували дисперсійний аналіз за методом Краскела-Уоліса з подальшим попарним порівнянням груп за допомогою U-критерію Манна-Уїтні. Для порівняння пов'язаних величин (різниця між показниками до і після лікування в кожній досліджуваній групі) використовували метод Уїлкоксона. Різницю між показниками до і після лікування вважали статистично достовірною при $p < 0,05$.

Також статистичний метод використовували для опрацювання отриманих кількісних результатів та перевірки достовірності виявлених морфометричних

відмінностей між порівнюваними групами. Статистичне узагальнення даних дозволяло обґрунтувати, що встановлені зміни не мають випадкового характеру, а відображають закономірні особливості структурної перебудови слизової оболонки верхньощелепних пазух.

Статистичний аналіз і його результати подано у вигляді середнього значення та похибки середнього ($M \pm m$), а критерієм статистичної значущості вважали $p < 0,05$. Відповідно, статистичний аналіз включав перевірку достовірності міжгрупових відмінностей між показниками слизової оболонки без патологічних змін, слизової оболонки при полікістозних змінах і слизової оболонки при полікістозних змінах у поєднанні із запальним процесом.

Таким чином, статистичний метод забезпечував доказовість морфометричних висновків і дозволяв інтегрувати результати гістологічного, імуногістохімічного та морфометричного аналізу в єдину науково обґрунтовану систему оцінки ремоделювання слизової оболонки максиллярної пазухи [310].

Отже, комплексне застосування рутинних гістологічних забарвлень, високороздільних напівтонких епоксидних зрізів, імуногістохімічного фенотипування, морфометрії та статистичного аналізу забезпечило всебічну морфологічну характеристику слизової оболонки верхньощелепних пазух у нормі та при полікістозних змінах. Саме таке поєднання методів дозволило не лише описати морфологічні прояви патологічного процесу, а й кількісно підтвердити закономірності епітеліальної, судинної, залозистої та імунозапальної перебудови.

РОЗДІЛ 3. КЛІНІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНИМ КІСТОЗНИМ ВЕРХНЬОЩЕЛЕПНИМ СИНУСИТОМ

3.1. Клінічна характеристика пацієнтів з хронічним кістозним верхньощелепним синуситом.

Усі пацієнти, що були залучені до даного дослідження пройшли клінічний скринінг, що складався з декількох етапів:

- Первинне звернення до ЛОР-кабінету поліклінічного відділення ПОКЛ або приватної клініки Безега і К^о, де на амбулаторному етапі проводилось вивчення первинної документації, збір даних скарг та анамнезу, первинний ендоскопічний огляд. При наявності ознак хронічного верхньощелепного синуситу усім пацієнтам проводилось КТ приносних пазух за виключенням випадків, коли пацієнти при зверненні мали попередньо проведену КТ приносних пазух.

- В разі встановлення діагнозу, основною складовою котрого є: хронічний верхньощелепний синусит, пацієнту призначається лікування, що включає проведення хірургічного лікування – функціональної ендоскопічної з видаленням кіст; пропонується участь у клініко-лабораторному дослідженні із підписанням інформованої згоди.

- З моменту підписання інформованої згоди протягом 1 року пацієнт знаходиться під динамічним спостереженням досліджувача, йому проводяться усі елементи лікування, лабораторні і функціональні методи дослідження що передбачені його дизайном.

Отже, ендоскопія порожнини носа та КТ приносних пазух, в купі з іншими клінічними даними були основою встановлення клінічного діагнозу.

У більшості пацієнтів – 66,96 % – захворювання тривало більше 4 років, і у 33,04 % – до 3-х років (рис. 2.9)

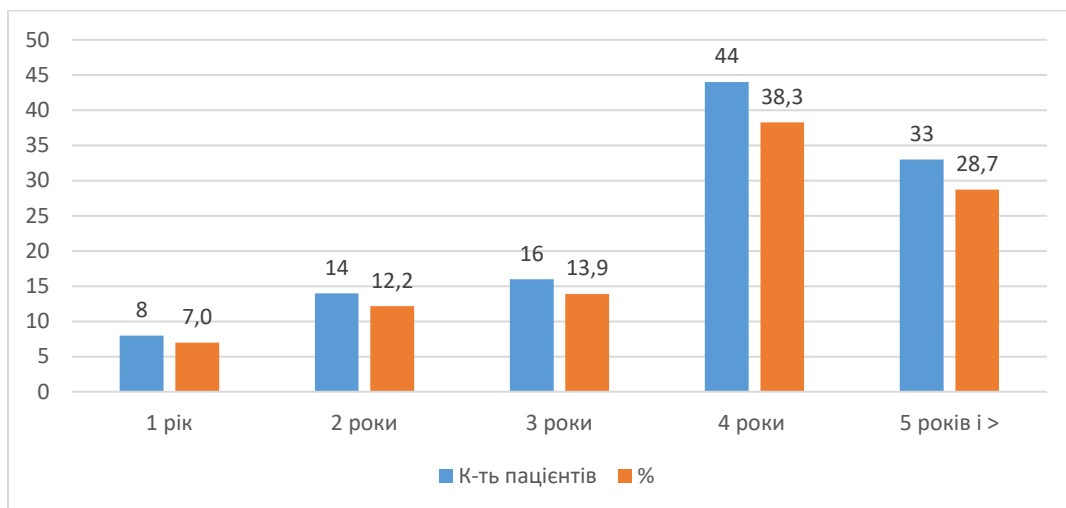


Рисунок 2.9. Тривалість клінічних проявів синуситу (к-ть років).

Хронічний риносинусит у всіх пацієнтів періодично супроводжувався загостреннями, кількість яких протягом 1 року вказана на рисунку 3.0. Найбільш часто загострення виникали у досліджуваних пацієнтів 2 рази на рік (73,04 %) під час зростання рівня застудних захворювань.

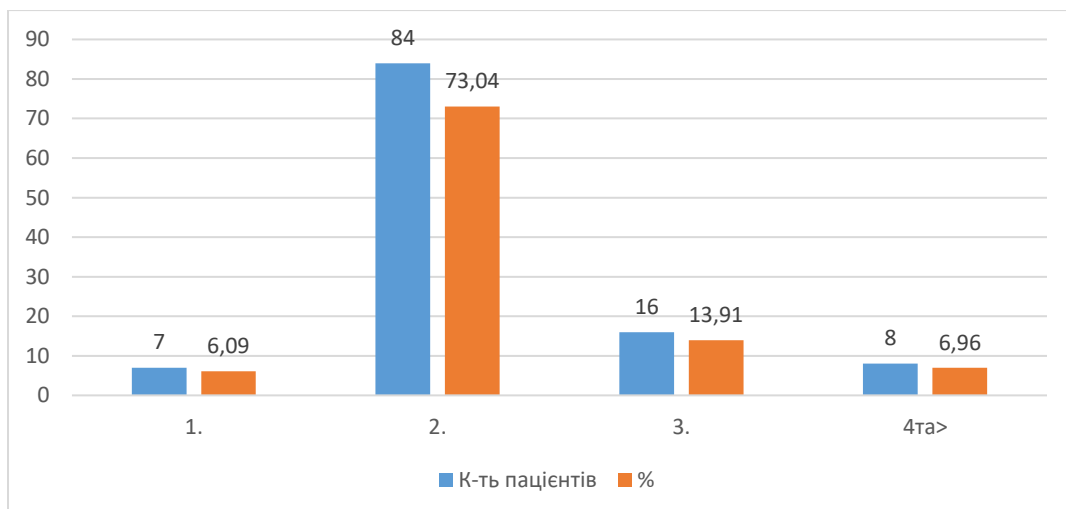


Рисунок 3.0. Кількість загострень синуситу протягом 1 року

Скарга на утруднення носового дихання зустрічалась у переважної більшості пацієнтів (93,04 %), причому вона мала постійний, довготривалий характер (рис.3.1). Застосування назальних деконгестантів мало позитивний ефект, який однак не був стабільним. Нежить також є одним з розповсюджених

симптомів. Він характеризувався періодично виникаючими в'язкими непрозорими виділеннями з носа.

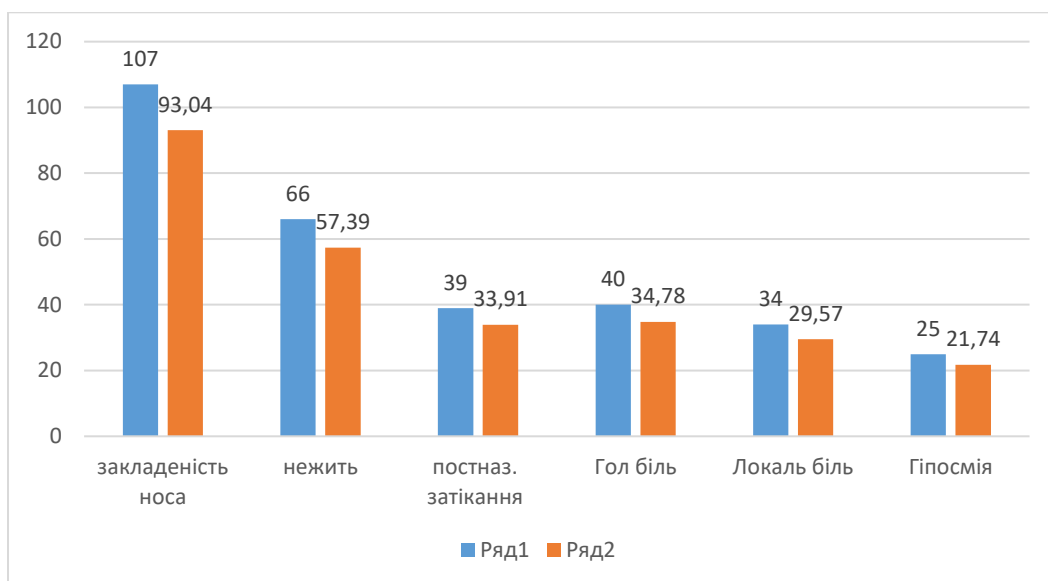


Рисунок 3.1 Частота симптомів, що є проявами верхньощелепного синуситу.

Зважаючи на те, що пацієнти звертались за медичною допомогою поза стадії загострення, у половини випадків (50,43 %) у них одночасно виникало 2 симптоми захворювання. Більша кількість одночасно виникаючих симптомів спостерігалась рідше (рис.3.2)

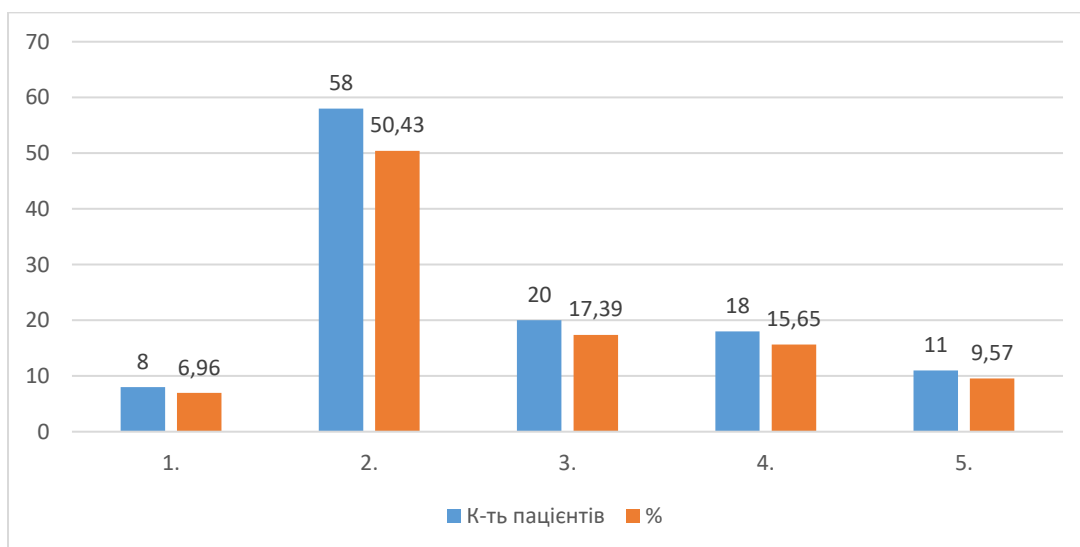


Рисунок 3.2. Кількість симптомів, що виникали одночасно.

За результатами ендоскопічного дослідження та даних КТ приносних пазух з'ясовувався стан як параназальних синусів, так і внутрішньоносових структур. При цьому було здійснено попередній скринінг, для розподілу пацієнтів на групи дослідження. Усі пацієнти, що мали патологію ділянки остіомеатального комплексу включено до 1-ї та 3-ї груп, яким було проведено максилотомію в середньому носовому ході. До цих же груп віднесено пацієнтів, що мали фонтанели, які вимагали хірургічного поєднання з формуванням штучного серединномаксиллярного отвору (рис.3.3).

Пацієнтам, що мали патологічні зміни внутрішньоносових структур, які викликали вазомоторні явища з порушенням носового дихання, додатково, крім синусотомії, проводилась відповідно виявленій патології ФКВНС. Співвідношення пацієнтів з корекцією ВНС та без такої – представлено на рисунку 3.4.

Послідовність проведення хірургічних дій залежала від особливостей стану ВНС, стороні, на якій проводилась ФКВНС та синусотомія, способу проведення синусотомії – із застосуванням нижньомаксиллярного або середньомаксиллярного доступу (відповідно – 2, 4 та 1 і 3 групи дослідження).

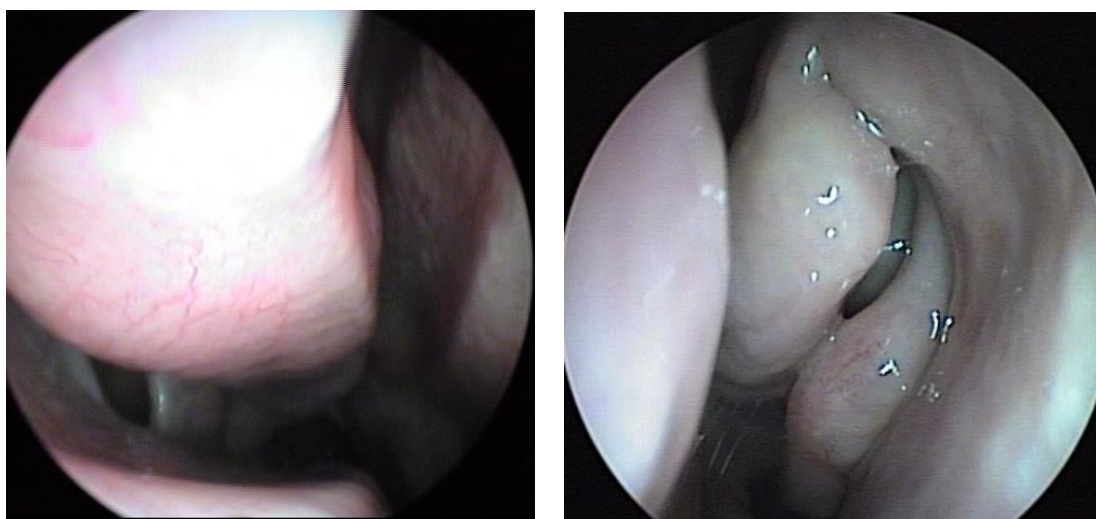


Рисунок 3.3. Зміни ОМК, що вимагають проведення серединного верхньощелепного доступу: *а* – наявність додаткового отвору до верхньощелепного синусу – фонтанели у середньому носовому ході; *б* – поліпоподібно змінений гачкоподібний відросток та середня носова раковина.

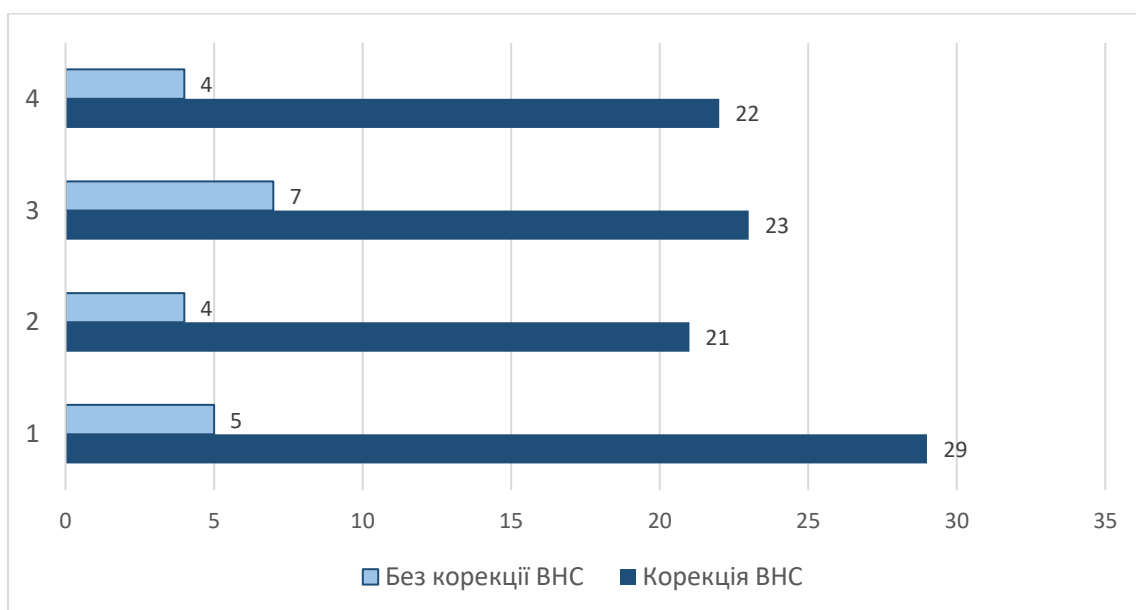


Рисунок 3.4. Співвідношення пацієнтів, яким проведена синусотомія з ФКВНС та синусотомія без ФКВНС.

Один з варіантів ФПВНС – контактний гребінь носової перегородки представлено на рисунку 3.5. В таких клінічних випадках функціональна корекція була базовим компонентом хірургічного втручання, а залежно від наявності чи відсутності патології ОМК був віднесений до групи відповідно дизайну дослідження.



Рисунок 3.5. Контактний гребінь носової перегородки.

Фіксуючі пристрої для перегородки носа – сплінти накладались терміном переважно на 3 доби і жодним чином не заважали проведенню запланованих маніпуляцій згідно з дизайном дослідження.

Типовою ендоскопічною ознакою ХВС була наявність слизових виділень в ділянці остіомеатального комплексу, частіше в зоні hiatus semilunaris (рис. 3.6).

Характер відокремлюваного з пазух змінювався залежно від функціонального стану слизової оболонки. Ендоскопічно кісти верхньощелепних синусів можливо було візуалізувати лише у випадках наявності великих за розмірами серединних або задніх фонтанел.

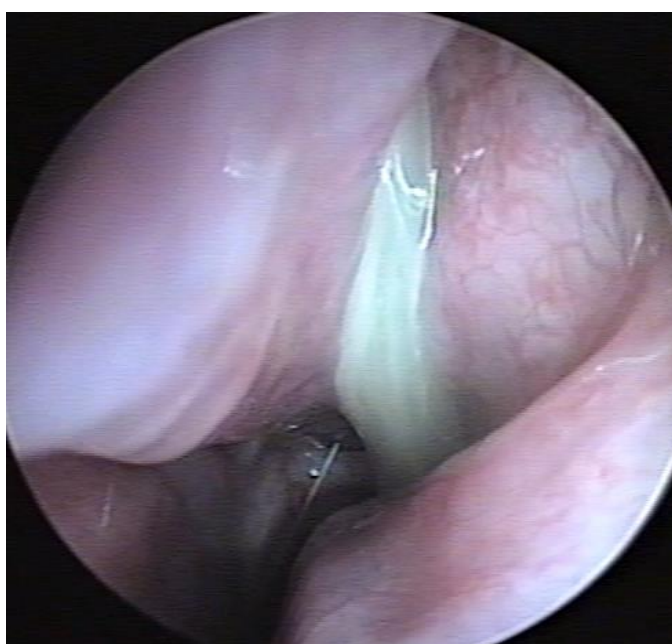


Рисунок 3.6. Ендоскопія ділянки ОМК ліворуч: рясне відокремлюване з ділянки ВЩС.

Загалом же специфічних, патогномонічних, ендоскопічних ознак, які б могли свідчити про наявність кістозного верхньощелепного синуситу ми не спостерігали. Єдиним клінічним методом, що дозволяє виявити наявність кіст, їх локалізацію, місце фіксації до слизової оболонки верхньощелепного синусу та спланувати спосіб їх видалення, є КТ приносових пазух.

3.2. Визначення стану МЦК у пацієнтів із ХВС

Дослідження стану МЦК особам контрольної групи й усім пацієнтам досліджуваних груп проводили в стандартних умовах відповідно до дизайну дослідження. Зазначимо, що достовірної різниці між клінічними проявами ХВС у пацієнтів чоловічої та жіночої статі не виявлено, як при доопераційному обстеженні, так і в процесі дослідження – на всіх його етапах. Стан рівня МЦК досліджено пацієнтам усіх груп: до хірургічного втручання, в пізньому (на 10-у добу) та віддаленому (на 30-у добу) післяопераційному періодах.

Результати показників МЦК, отримані на основі визначення показників сахариного тесту, представлено у таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Стан МЦК у осіб групи контролю та пацієнтів досліджуваних груп (M ± SD)

Термін дослідження	Групи дослідження				
	Група контролю	1 група (n=34)	2 група (n=25)	3 група (n=30)	4 група (n=26)
до лікування		22,91 ± 7,1	23,4 ± 7,5	21,73 ± 7,7	22,50 ± 6,9
10 день	17,96 ± 4,7	27,35 ± 8,9	26,48 ± 8,5	23,30 ± 6,8*	22,35 ± 7,1*
30 день		20,74 ± 7,1	20,16 ± 6,8	18,60 ± 4,1*	17,30 ± 4,4*

Примітка: * - достовірність різниці при порівнянні з показниками відповідного періоду у пацієнтів 1-ї групи, $p < 0,05$.

Порівняння показників мукоциліарного кліренсу до початку лікування між пацієнтами досліджуваних груп (1, 2, 3, 4 групи) виявило відсутність статистично значущої різниці (табл. 3.1). До оперативного втручання у пацієнтів усіх досліджуваних груп відмічалось статистично значуще збільшення показників мукоциліарного кліренсу по відношенню до значень осіб контрольної групи. Так, в 1-й групі зареєстровано зростання цих параметрів в 1,28 разів ($p < 0,05$), в 2-й групі - в 1,32 рази ($p < 0,05$), 3-й групі - в 1,17 разів

($p < 0,05$) та 4-й групі - в 1,20 разів ($p < 0,05$). Уповільнення мукоциліарного транспорту у пацієнтів з хронічним в/щ синуситом в доопераційному періоді, на нашу думку, пов'язано з наявністю запальних змін слизової оболонки носової порожнини та приносних пазух (гіперемії та набряку), а також різних видів порушень архітекτονіки внутрішньоносових структур. Окрім цього, зменшення швидкості руху синоназального секрету у пацієнтів з хронічним в/щ синуситом може свідчити про розвиток гістопатологічних змін слизової оболонки носової порожнини та приносних пазух, часткове заміщення війчастих клітин келихоподібними, а також гіперсекрецію слизу та порушення її реологічних властивостей. Поруч із цим, посилена колонізація слизової оболонки приносних пазух опортуністичними та патогенними мікроорганізмами може спричиняти десквамацію епітелію та обумовлювати стагнацію в'язкого слизу, що, в свою чергу, може чинити вплив на клінічний перебіг захворювання, призводити до погіршення ефективності лікування та частих загострень.

Результати дослідження функціонального стану мукоциліарного апарату у пацієнтів 1-ї групи встановили значуще підвищення значень на 10-у добу в 1,19 разів ($p < 0,05$) проти показників напередодні хірургічного лікування. Параметри мукоциліарного кліренсу в пізньому післяопераційному періоді збільшились в 1,13 разів ($p > 0,05$) що не мало статистичної значущості порівняно з даними до початку лікування у пацієнтів 2-ї групи. Подібна тенденція мала місце і серед пацієнтів 3-ї групи. Так у них реєстрували статистично незначуще зростання часу мукоциліарного транспорту в 1,07 раз по відношенню до показника на початку дослідження. Відсутність статистично значущої різниці в часі сахаринового тесту також було виявлено між даними на 10-у добу та до оперативного втручання у пацієнтів 4-ї групи. Погіршення функціональної активності миготливого епітелію на 10-у добу після операції пов'язане з реактивними змінами слизової оболонки носової порожнини та приносних пазух, отриманих внаслідок перенесеного хірургічного втручання (гіперемія,

набряк, наявність кірочок тощо). Найнижчий рівень вираженості зазначених явищ спостерігався у пацієнтів 4-ї групи.

В пізньому післяопераційному періоді (на 10-у добу дослідження) у пацієнтів 1-ї та 2-ї груп дослідження виявлено відсутність статистично значущої різниці між показниками мукоциліарного кліренсу. Проте, на відміну від пацієнтів 1-ї та 2-ї груп, у обстежуваних осіб 3-ї групи були доведені значущо нижчі (в 1,17 разів; $p < 0,05$) показники часу мукоциліарного транспорту в порівнянні з результатами дослідження пацієнтів 1-ї групи в цей же період. Визначення часу мукоциліарного транспорту у пацієнтів 4-ї групи вказувало на більш статистично значуще його зменшення в 1,22 разів ($p < 0,05$) порівняно з даними пацієнтів 1-ї групи в той самий період. Результати дослідження свідчать про більш швидкі темпи відновлення функціональних можливостей слизової оболонки носової порожнини та приносних пазух у пацієнтів 3-ї та 4-ї груп у порівнянні з відповідними даними пацієнтів 1-ї групи. На наш погляд це може бути пов'язано з меншою площею пошкодження слизової оболонки та суттєвим зниженням ступеня її мікробного навантаження основними опортуністичними мікроорганізмами.

Під час спостереження у віддаленому післяопераційному періоді (на 30-у добу дослідження) показники функціонального стану мукоциліарної транспортної системи характеризувались покращенням значень у пацієнтів всіх досліджуваних груп. Так в 1-й групі час мукоциліарного кліренсу значуще знизився порівняно з 10-м днем в 1,32 разів ($p < 0,05$). В цей же час у пацієнтів 2-ї групи показники роботи війчастого апарата були статистично значуще кращими в порівнянні з 10-ю добою в 1,31 разів ($p < 0,05$). У пацієнтів 3-ї групи на 30-у добу дослідження час сахаринового тесту статистично значуще знижувався порівняно з 10-м днем в 1,25 рази ($p < 0,05$). Результати дослідження циліарної кінематики у пацієнтів 4-ї групи на 30-у добу від початку лікування демонстрували найкращий рівень відновлення функціональної активності війчастого епітелію серед усіх досліджуваних груп та характеризувалися

статистично значущим скороченням часу мукоциліарного транспорту порівняно з показниками 10-ї доби в 1,35 разів ($p < 0,05$). Нормалізація функціональних показників стану миготливого епітелію, на наш погляд, свідчила зменшення реактивних явищ слизової оболонки носової порожнини (гіперемії та набряку) після перенесеного оперативного втручання, відновлення її фізіологічної цілісності та безпечний рівень мікробного навантаження потенційно небезпечними мікроорганізмами.

Результати дослідження функціональної активності мукоциліарної системи на 30-у добу характеризувались відсутність статистично значущих відмінностей між часом сахариного тесту у пацієнтів 1-ї та 2-ї груп. Співставлення даних мукоциліарного транспорту на 30-у добу виявило статистично значуще зниження показників у пацієнтів 3-ї групи в 1,18 разів ($p < 0,05$) порівняно з даними пацієнтів 1 групи в той самий період. Час сахариного тесту у пацієнтів 4-ї групи визначався значущим зменшенням значень порівняно з даними пацієнтів 1-ї групи в 1,20 разів ($p < 0,05$). Статистично значущої різниці між показника пацієнтів 3-ї та 4-ї групи на 30-у добу дослідження не виявлено. Отримані показники дозволяють стверджувати, що слизова оболонка носової порожнини у пацієнтів 3-ї та 4-ї груп на 30 добу після хірургічного втручання характеризувались кращим рівнем циліарної активності, ніж у пацієнтів 1-ї та 2-ї груп.

Робота мукоциліарної транспортної системи на 30-у добу в 1-й групі не була статистично значуще кращою ніж показник мукоциліарного кліренсу до початку лікування. У пацієнтів 2-ї групи показники на 30-у добу не мали статистично значущої різниці порівняно з показниками до лікування в цій самій групі. Також відмічалось статистично значуще пришвидшення мукоциліарного кліренсу у пацієнтів 3-ї групи на 30-у добу порівняно з днем до початку лікування в 1,17 разів ($p < 0,05$). Показники 4-ї групи на 30-у добу були кращі ніж до оперативного втручання в 1,30 разів ($p < 0,05$) та мали статистично значущу різницю.

Проведене дослідження показало значущість ефекту застосування мірамістину та відсутність впливу вибору хірургічного методу, а також відсутність значущої взаємодії між застосованим хірургічним методом та застосуванням мірамістину відносно усіх досліджуваних показників.

Фактором, який значимо впливає на відновлення МЦК, можна також вважати зменшення запальних явищ у синусах на фоні хронічного риносинуситу, що підтверджується результатами дослідження за даними SNOT-22 та об'єктивного дослідження стану слизової оболонки шкалою Lund-Kennedy.

Отже, результати дослідження МЦК у пацієнтів досліджуваних груп вказують на клінічну доцільність місцевого застосування препарату мірамістин, про що свідчить більш стрімкий рівень його відновлення до показника норми у пацієнтів 3 та 4 груп дослідження. Так, на 30-у добу дослідження стан МЦК в цих групах не відрізнявся від показників осіб контрольної групи ($P < 0,05$).

Вважаємо, що стан МЦК порожнини носа є одним із найбільш значущих функціональних показників слизової оболонки, що відбиває важливий стан рівня її захисту. Клінічно, при проведенні ендоскопії порожнини носа у всіх періодах спостереження ми відзначали відповідність ендоскопічних змін рівню показників МЦК [311]

3.3. Динаміка змін суб'єктивних та об'єктивних клінічних показників у пацієнтів із ХВС

З метою визначення динаміки суб'єктивних та об'єктивних показників рівня, що характеризують стан функціонування верхніх відділів респіраторного тракту, було проведено 2 дослідження: SNOT 22 та Lund-Kennedy. Динаміка змін цих показників в ході дослідження відбиває суть суб'єктивної та об'єктивної симптоматики та показує їх рівень на різних етапах дослідження (таблиці 3.2 та 3.3).

Групи питань, що відображались у опитувальнику SNOT 22, в цілому відображають вплив факторів хронічного захворювання, а в післяопераційному

періоді – факторів хірургічної травми, які мають місце в післяопераційному періоді, на якість життя пацієнтів. Усю симптоматику поділеною на окремі спрямування: ринологічна група – що включає симптоми, з безпосередніми проявами у порожнині носа (закладеність носа, наявність назального секрету, стан нюхової функції, тощо); група екстраназальних ринологічних симптомів – які безпосередньо пов'язані з назальною дисфункцією, але сприйняття їх мідмежовано безпосередньо від носа: вушні (закладеність, дискомфорт у вухах), головний біль без чіткої локалізації), симптоми психологічної дисфункції та розладів сну. Уся ця симптоматика укупі і є складовою захворювання, а ступінь її вираженості обумовлює вплив на якість життя пацієнта.

Таблиця 3.2

Динаміка результатів проведеного дослідження SNOT 22

Вид дослідження	SNOT 22			
	Група №	до ХВ	5 доба	10 доба
1 група (n=34)	19,15 ± 3,8	30,91 ± 3,3	22,10 ± 2,5	14,82 ± 3,6
2 група (n=25)	18,24 ± 4,2	30,48 ± 4,2	22,20 ± 3,7	13,68 ± 4,0
3 група (n=30)	19,37 ± 3,9	28,30 ± 4,1*	20,37 ± 2,6*	10,63 ± 3,0*
4 група (n=26)	17,65 ± 4,0	27,58 ± 4,2*	19,69 ± 4,0*	10,00 ± 2,8*

Примітка: * - достовірність різниці при порівнянні з показниками відповідного періоду у пацієнтів 1-ї групи, $p < 0,05$.

Результати оцінки симптомів із використанням опитувальника SNOT-22 у пацієнтів 1-ї групи виявили статистично значуще ($p < 0,05$) підвищення показників на 5-у добу порівняно зі значенням на передодні хірургічного

лікування в 1,61 разів. Подібні зміни мали місце серед пацієнтів 2-ї групи. Отримано статистично значущій ($p < 0,05$) приріст показника кліренсу в 1,67 разів порівняно з даними до початку лікування. Приріст показників анкетування у пацієнтів 3-ї групи мав доведенні статистично значущі ($p < 0,05$) відмінності порівняно з даними до початку дослідження в 1,46 разів. Дані анкетування за опитувальником SNOT-22 в 4-й групі мали статистично достовірний приріст ($p > 0,05$) між показниками на 5-у добу та до оперативного втручання в 1,56 разів. Такий приріст показників якості життя за опитувальником SNOT-22 в усіх групах пов'язаний з виникненням нових симптомів та посиленням скарг, що були до оперативного втручання. Основні скарги на цей період були: необхідність форсованого очищення носу, закладеність носу, чхання, водянисті виділення з носа (ринорея), густі слизові або слизово-геморагічні виділення з носа вперед та назад (постназальне затікання), гіпосмія або аносмія, біль в ділянці проекції пазух та в порожнині носу, ускладнене засинання, нічні пробудження, недостатня тривалість сну, швидка втомлюваність, зниження працездатності.

Під час лікування в ранньому післяопераційному періоді (на 5-у добу дослідження) у пацієнтів 1-ї та 2-ї груп дослідження виявлено відсутність статистично значущої різниці ($p < 0,05$) між результатами анкетування за допомогою опитувальником SNOT-22. У пацієнтів 3-ї групи були доведені статистично значуще ($p < 0,05$) нижні показники за опитувальником SNOT-22 в 1,1 разів в порівнянні з результатами дослідження пацієнтів 1-ї групи в цей же період. Визначення результатів анкетування у пацієнтів 4-ї групи вказували на статистично значуще ($p < 0,05$) зменшення показнику в 1,12 разів порівняно з даними пацієнтів 1-ї групи в той самий час. Хоч і результати порівняння на 5-у добу не мають значної різниці, на нашу думку, це може бути пов'язано з запаленням слизової оболонки після хірургічної травми, що характерно для пацієнтів усіх груп. Дещо менші показники анкетування за опитувальником SNOT-22 у 3-й та 4-й групах можуть бути пов'язані зі зменшенням мікробного

навантаження на ушкоджену слизову оболонку та, як наслідок, інфекційного запалення на фоні травми.

Отримані результати анкетування за опитувальником SNOT-22 у пацієнтів 1-ї групи мали статистично значуще ($p < 0,05$) зниження значень на 10-у добу при порівнянні з показниками на 5-у добу в 1,4 разів. Подібна тенденція мала місце серед пацієнтів 2-ї групи. Отримано статистично значущий ($p < 0,05$) спад показників анкетування за опитувальником SNOT-22 в 1,37 разів порівняно з даними на 5-у добу лікування. Зменшення значень анкетування за опитувальником SNOT-22 у пацієнтів 3-ї групи виявлено статистично значущу різницю ($p < 0,05$) порівняно з результатами на 5-у добу в 1,39 разів. Також статистично значуще ($p < 0,05$) зниження значень анкетування опитувальником SNOT-22 на 10-у добу лікування отримано у пацієнтів 4-ї групи в 1,40 разів співставно з показниками на 5-у добу.

В пізньому післяопераційному періоді (на 10-у добу дослідження) у пацієнтів 1-ї та 2-ї груп дослідження виявлено відсутність статистично значущої різниці ($p > 0,05$) між показниками анкетування за опитувальником SNOT-22, на відміну від пацієнтів 1-ї та 2-ї груп, у пацієнтів 3-ї групи були доведені статистично значущо ($p < 0,05$) нижні показники згідно опитувальника в 1,09 разів в порівнянні з результатами дослідження пацієнтів 1-ї групи в той же час. Результати анкетування опитувальником SNOT-22 у пацієнтів 4-ї групи вказували на статистично значуще зменшення значень анкетування опитувальником SNOT-22 в 1,12 разів порівняно з даними пацієнтів 1-ї групи в цей самий період. Такі показники в 3-й та 4-й групах пов'язані з максимальним зменшенням мікробного навантаження на слизову оболонку верхньощелепної пазухи згідно показників мікробіологічного дослідження на 10-у добу нашого дослідження. Окрім цього в цей період відмічається зменшення реактивних проявів запалення після хірургічної травми, зменшується кількість фібринозних нашарувань, а утворення слизово-геморагічних кірок збільшується. Больові відчуття змінюються дискомфортом в порожнині носу, що обумовлено

відновленням прохідності носових ходів та пересиханням слизу на поверхні слизової оболонки порожнини носа з утворенням слизово-геморагічних кірок. В цей період відчуття запаху відновлюється, кількість пробуджень в ночі значно знижується, ускладнене засинання практично не турбує, а втомлюваність стає меншою ніж на 5-у добу. У верхньощелепній пазусі візуалізувався застійний слизово-геморагічний вміст та помірні набрякові явища здебільшого в нижніх відділах пазухи. Хоч такі зміни і характерні для усіх досліджуваних груп, але найкращі показники відмічаються у пацієнтів 3-ї та 4-ї груп.

Під час спостереження у віддаленому післяопераційному періоді (на 30-у добу дослідження) показники анкетування опитувальником SNOT-22 характеризувались покращенням якості життя в пацієнтів усіх досліджуваних групах. Так в 1-й групі показник анкетування статистично значуще ($p < 0,05$) знизився порівняно з 10-м днем в 1,49 разів. В цей же час у пацієнтів 2-ї групи результати анкетування за опитувальником SNOT-22 були статистично значуще ($p < 0,05$) меншими в порівнянні з 10-ю добою в 1,62 разів. У пацієнтів 3-ї групи на 30-у добу дослідження значення анкетування статистично значуще ($p < 0,05$) знижувались порівняно з 10-м днем в 1,91 разів. Результати дослідження шляхом анкетування опитувальником SNOT-22 на 30-у добу дослідження у пацієнтів 4-ї групи демонстрували найкращий рівень відновлення якості життя пацієнтів серед усіх досліджуваних груп та був статистично значуще ($p < 0,05$) меншим ніж показник на 10-у добу в 1,97 разів.

Результати анкетування за опитувальником SNOT-22 на 30-у добу характеризувались відсутністю статистично значущих відмінностей ($p > 0,05$) між даними анкетувань 1-ї та 2-ї груп. Співставлення даних анкетування опитувальником SNOT-22 на 30-у добу виявило статистично значуще ($p < 0,05$) зниження показники у пацієнтів 3-ї групи в 1,39 разів порівняно з даними в той самий період у пацієнтів 1 групи. Якість життя пацієнтів пацієнтів 4-ї групи визначалась статистично значущим ($p < 0,05$) зменшенням значень анкетування опитувальником SNOT-22 порівняно з даними анкетувань пацієнтів 1-ї групи в

1,48 разів. Отримані показники дозволяють стверджувати, що у пацієнти 3-ї та 4-ї груп на 30 добу після хірургічного втручання характеризувались кращими показниками якості життя згідно анкетувань за опитувальником SNOT-22. В цей період кірки майже були відсутні в усіх групах, здебільшого вони локалізувались в ділянці середньої носової раковини та задніх кінці нижніх носових раковин. Такі прояви були найменш виражені у пацієнтів 3-ї та 4-ї груп. Слизова оболонка порожнини носа та середнього носового ходу відновились, а в пазусі не візуалізувались застійні явища та слизові або геморагічні згустки.

Проведене дослідження показало значущість ефекту застосування мірамістину та відсутність впливу вибору хірургічного методу, а також відсутність значущої взаємодії між застосованим хірургічним методом та застосуванням мірамістину відносно усіх досліджуваних показників.

Дослідження Lund-Kennedy проводилось синхронно, у ті ж терміни, що і SNOT 22 у пацієнтів усіх досліджуваних груп. Зважаючи на те, що для проведення дослідження необхідно застосування ендоскопічної апаратури з необхідністю проведення відео та фотодокументування, проводилось воно у поліклінічному відділенні лікарні, в якій виконувалось хірургічне втручання. Перший етап ендоскопії порожнини носа та носоглотки проводився без застосування адреноміметиків. При подальшому обстеженні в разі необхідності застосовували в якості деконгестанта препарати на основі ксилометазоліну. Особливо це стосувалось пацієнтів, котрим було проведено FESS з формуванням остіомеатального комплексу та ФКВНС.

Пацієнтам 2 та 4 груп, яким хірургічне втручання – синусотомія здійснювалась через нижній носовий хід визначати стан хірургічної ділянки було доцільно за допомогою ендоскопа з Ø2,7 мм 30° або 0°.

Використання таких же ендоскопів було доцільно для забезпечення санації верхньощелепного синусу шляхом аспірації та уведення медикаментозних засобів через природний отвір. Досліджуваним 2 та 3 груп санація та уведення медикаментозних засобів здійснювалась за допомогою

стандартних ендоскопів Ø4 мм 45° або 70°, які давали змогу ретельно визначити стан остіомеатального комплексу та візуалізувати усі відділи верхньощелепної пазухи.

Таблиця 3.3

Динаміка результатів проведеного дослідження Lund-Kennedy

Вид дослідження	Lund-Kennedy			
	до ХВ	5 доба	10 доба	30 доба
1 група (n=34)	1,94 ± 1,0	5,03 ± 0,83	3,85 ± 0,8	1,09 ± 1,0
2 група (n=25)	2,08 ± 1,17	5,00 ± 1,0	3,72 ± 0,8	0,96 ± 0,9
3 група (n=30)	2,13 ± 1,0	4,30 ± 0,9*	2,90 ± 0,8*	0,53 ± 0,8*
4 група (n=26)	2,04 ± 1,0	4,12 ± 0,8*	2,69 ± 0,7*	0,42 ± 0,7*

Примітка: * - достовірність різниці при порівнянні з показниками відповідного періоду у пацієнтів 1-ї групи, $p < 0,05$.

Доопераційна ендоскопія порожнини носа включала ретельний 2-х етапний огляд внутрішньоносових структур з визначенням усіх ключових зон, що мають відношення до Locus Morbi.

Порівняння результатів оцінки стану слизової оболонки за шкалою Lund-Kennedy до початку лікування між пацієнтами досліджуваних груп (1, 2, 3, 4 групи) виявило відсутність статистично значущої різниці ($p > 0,05$).

Оцінка за ендоскопічною шкалою Lund-Kennedy у пацієнтів 1-ї групи встановила статистично значуще ($p < 0,05$) підвищення значень на 5-у добу в 2,59 разів проти показників напередодні хірургічного лікування. Подібна тенденція мала місце і серед пацієнтів 2-ї групи. Так, їхні параметри стану слизової

оболонки порожнини носа в ранньому післяопераційному періоді статистично значуще збільшилися в 2,4 разів ($p < 0,05$) порівняно з даними до початку лікування. У пацієнтів 3-ї групи реєстрували статистично значуще ($p < 0,05$) збільшення показників шкали Lund-Kennedy в 2 рази по відношенню до показника на початку дослідження. Аналогічні результати було виявлено у пацієнтів 4-ї групи. Показники оцінки стану слизової оболонки за шкалою Lund-Kennedy пацієнтів в цій групі на 5-у добу статистично значуще ($p < 0,05$) зросли в 2 рази відносно даних до оперативного втручання. Таке збільшення результатів за шкалою Lund-Kennedy пов'язане з реактивними змінами слизової оболонки носової порожнини та приноскових пазух в ранньому післяопераційному періоді. На збільшення балів найбільше впливали такі показники шкали: гіперемія, набряк, слизово-геморагічні виділення. Найнижчий рівень значень спостерігався у пацієнтів 4-ї групи.

Ранній післяопераційний період (на 5-у добу дослідження) у пацієнтів 1-ї та 2-ї груп дослідження характеризувався відсутність статистично значущої різниці ($p > 0,05$) між показниками шкал Lund-Kennedy. Проте, на відміну від пацієнтів 1-ї та 2-ї груп, у обстежуваних осіб 3-ї групи були доведені статистично значущо ($p < 0,05$) нижчі (в 1,17 разів) показники ендоскопічної оцінки стану порожнини носу в порівнянні з результатами дослідження пацієнтів 1-ї групи в цей же період. Визначення стану слизової оболонки порожнини носа у пацієнтів 4-ї групи вказувало на більш статистично значуще ($p < 0,05$) його зменшення в 1,22 разів порівняно з даними пацієнтів 1-ї групи в той самий період. Результати дослідження підтверджуються меншими реактивними проявами слизової оболонки носової порожнини та приноскових пазух після проведеного хірургічного втручання у пацієнтів 3-ї та 4-ї груп у порівнянні з відповідними даними пацієнтів 1-ї групи. На нашу думку це може бути пов'язано з меншою площею пошкодження слизової оболонки та суттєвим зниженням ступеня її мікробного навантаження основними опортуністичними мікроорганізмами. Пригнічення останнього позитивно впливає на відновлення

пошкодженої слизової оболонки внаслідок хірургічної травми шляхом атенуації опортуністичних мікроорганізмів та, як наслідок, зменшення інфекційного запалення. (Пригнічення останнього сприяє регенерації слизової оболонки після хірургічного втручання завдяки зниженню активності опортуністичних мікроорганізмів та купіруванню інфекційного запалення)

Під час спостереження у пізньому післяопераційному періоді (на 10-у добу дослідження) показники шкали Lund-Kennedy характеризувались покращенням значень у пацієнтів всіх досліджуваних груп. Так в 1-й групі значення за шкалою оцінки слизової оболонки порожнини носа статистично значуще ($p < 0,05$) знизився порівняно з 5-м днем в 1,31 разів. В цей же час у пацієнтів 2-ї групи показники шкали Lund-Kennedy були меншими в порівнянні з 5-ю добою в 1,34 разів ($p < 0,05$). У пацієнтів 3-ї групи на 10-у добу дослідження показник оцінки слизової оболонки статистично значуще ($p < 0,05$) знижувався порівняно з 5-м днем в 1,48 разів. Результати дослідження за шкалою Lund-Kennedy у пацієнтів 4-ї групи на 10-у добу від початку лікування вказували на найменші ознаки запалення в порожнині носа серед усіх досліджуваних груп та характеризувалися статистично значуще ($p < 0,05$) меншим значенням на 5-у добу в 1,53 разів. Зменшення показників оцінки стану слизової оболонки згідно шкали Lund-Kennedy свідчить про зменшення реактивних явищ слизової оболонки носової порожнини (гіперемії та набряку) після перенесеного оперативного втручання, відновлення її фізіологічної цілісності. У пацієнтів 3-ї та 4-ї груп ці показники були нижчими, що свідчило про меншу вираженість запального процесу. Це пояснюється тим, що на цю добу дослідження було досягнуто безпечного рівня мікробного навантаження потенційно небезпечними мікроорганізмами. У свою чергу, це сприяло відновленню слизової оболонки після хірургічної травми, про що свідчили кращі показники мукоциліарної активності слизової оболонки порожнини носа в той самий період.

Результати дослідження стану слизової оболонки порожнини носа за шкалою Lund-Kennedy на 10-у добу характеризувались відсутність статистично

значущих відмінностей ($p > 0,05$) між даними у пацієнтів 1-ї та 2-ї груп. Співставлення даних за шкалою Lund-Kennedy на 10-у добу виявило статистично значуще ($p < 0,05$) зниження показників у пацієнтів 3-ї групи в 1,33 разів порівняно з даними пацієнтів 1 групи в той самий період. Показники стану слизової оболонки порожнини носа у пацієнтів 4-ї групи визначався достовірним ($p < 0,05$) зменшенням значень порівняно з даними пацієнтів 1-ї групи в 1,43 разів. Отримані показники дозволяють стверджувати, що слизова оболонка носової порожнини у пацієнтів 3-ї та 4-ї груп на 10-у добу після хірургічного втручання характеризувались кращими показниками відновлення, ніж у пацієнтів 1-ї та 2-ї груп.

Під час спостереження у віддаленому післяопераційному періоді (на 30-у добу дослідження) показники оцінки стану слизової оболонки шкалою Lund-Kennedy характеризувались зменшенням в усіх досліджуваних групах. Так в 1-й групі показник за шкалою Lund-Kennedy ($p < 0,05$) знизився порівняно з 10-м днем в 3,53 разів. В цей же час у пацієнтів 2-ї групи результати оцінки стану мукозальної оболонки порожнини носа були меншими в порівнянні з 10-ю добою в 3,87 разів. У пацієнтів 3-ї групи на 30-у добу дослідження значення за шкалою Lund-Kennedy статистично значуще ($p < 0,05$) знижувались порівняно з 10-м днем в 5,47 разів. Результати дослідження шляхом оцінки стану слизової оболонки за шкалою Lund-Kennedy на 30-у добу дослідження демонстрували найкращий рівень відновлення слизової оболонки у пацієнтів серед усіх досліджуваних груп та був статистично значуще ($p < 0,05$) меншим ніж показник на 10-у добу в 6,4 разів. Це період характеризувався майже повним відновленням слизової оболонки порожнини носа, на що вказуються результати дослідження мукоциліарної транспортної системи порожнини носа. Найкращі показники оцінки стану слизової оболонки за шкалою Lund-Kennedy та циліарна активність були у пацієнтів 3-ї та 4-ї груп.

Результати оцінки слизової оболонки шкалою Lund-Kennedy на 30-у добу характеризувались відсутністю статистично значущих відмінностей ($p > 0,05$)

між даними у пацієнтів 1-ї та 2-ї груп. Співставлення результатів за шкалою Lund-Kennedy на 30-у добу виявило статистично значуще ($p < 0,05$) зниження показників у пацієнтів 3-ї групи в 2,05 разів порівняно з даними в той самий період у пацієнтів 1 групи. Оцінка стану слизової оболонки пацієнтів 4-ї групи визначалась статистично значущим ($p < 0,05$) зменшенням значень за шкалою Lund-Kennedy порівняно з даними пацієнтів 1-ї групи в 2,6 разів. Результати дослідження дозволяють стверджувати, що у пацієнтів 3-ї та 4-ї груп на 30 добу після оперативного втручання визначаються кращими показниками стану слизової оболонки порожнини носа за шкалою Lund-Kennedy.

Проведене дослідження показало значущість ефекту застосування мірамістину та відсутність впливу вибору хірургічного методу, а також відсутність значущої взаємодії між застосованим хірургічним методом та застосуванням мірамістину відносно усіх досліджуваних показників.

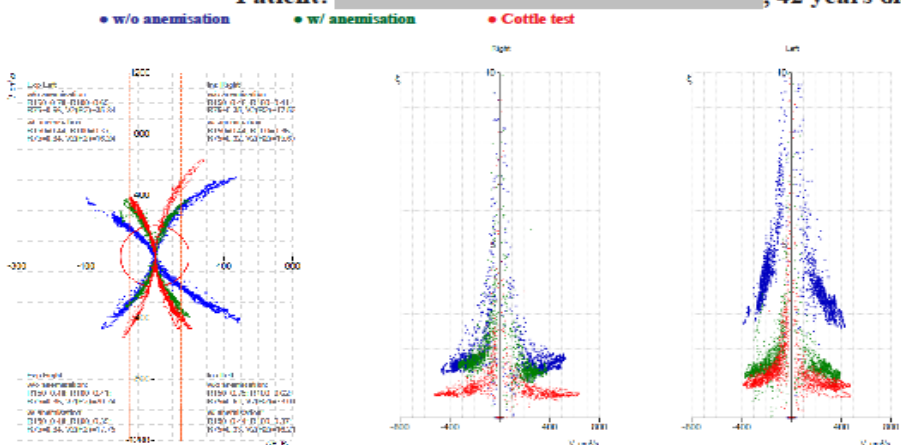
3.4. Визначення стану дихальної функції носа за даними риноманометрії у пацієнтів із ХВС.

Риноманометрію – як об'єктивне оцінювання стану носового дихання, в ході даного дослідження проводили пацієнтам усіх груп двічі: до проведення FESS та через 1 рік після хірургічного втручання. Це метод кількісної оцінки функції носового дихання, за допомогою якого вимірюють внутрішньоносовий тиск і витрату об'єму повітря через ніс. Параметри, отримані під час проведення даного дослідження, аналізуються за допомогою комп'ютерного програмного забезпечення і дають змогу показати ступінь порушення носового дихання та з'ясувати можливі потенційні причини виникнення порушень (рис.3.7).

Проведення даного дослідження в динаміці дає змогу показати функціональні наслідки хірургічного втручання або адекватність застосування медикаментозних засобів при лікуванні захворювань порожнини носа приносних пазух.

Rhinomanometric analysis

Patient: _____, 42 years old



	w/o anemisation				w/ anemisation			
	R150	R100	R75	V2(R2)	R150	R100	R75	V2(R2)
Right Ins	0.48	0.41	0.35	17.52	0.44	0.36	0.32	15.67
Left Ins	0.75	0.62	0.61	33.01	0.44	0.37	0.33	16.21
Total	0.29	0.25	0.22	17.01	0.22	0.18	0.16	7.97
Right Exp	0.48	0.41	0.36	20.24	0.48	0.39	0.34	17.75
Left Exp	0.78	0.69	0.66	35.84	0.44	0.37	0.34	16.24
Total	0.3	0.26	0.24	12.94	0.23	0.19	0.17	8.48

Рисунок 3.7. Порушення назальної вентиляції за даними риноманометрії

Таблиця 3.4

Показники риноманометрії в групах дослідження і групі контролю (M ± SD)

Термін дослідження	Групи дослідження					
	показники	контрольна група (n=23)	1 група (n=34)	2 група (n=25)	3 група (n=30)	4 група (n=26)
До синуситомії	R150 Pa	0,195 ± 0,07	0,294 ± 0,21	0,291 ± 0,23	0,294 ± 0,24	0,289 ± 0,25
	R150 w Pa	0,163 ± 0,04	0,270 ± 0,26	0,266 ± 0,21	0,262 ± 0,22	0,260 ± 0,22
Через 1 рік	R150 Pa		0,213 ± 0,04	0,237 ± 0,15	0,218 ± 0,11	0,205 ± 0,12
	R150 w Pa		0,195 ± 0,04	0,218 ± 0,14	0,203 ± 0,09	0,176 ± 0,09*

Примітка: R150 Pa – базальний показник вимірювання опору в обох половинах носа на вдиху при фіксованому значенні диференціального тиску 150 Па, (Па/см³/с); R 150 w Pa – показник вимірювання опору в обох половинах носа **на вдиху** при фіксованому значенні диференціального тиску 150 Па після проведення анемізації, (Па/см³/с); * - достовірність різниці між показниками 1,2 та 4 груп, p<0,05.

Спостерігається вірогідна різниця між показником риноманометрії, що виміряний при перепаді тиску 150 Па після проведення анемізації між першою та четвертою дослідними групами на 60 день спостереження.

3.5. Ускладнення в ранньому та пізньому післяопераційному періоді та рецидивування кіст у пацієнтів після FESS

Протягом 1 року після FESS досліджувані усіх груп перебували під динамічним спостереженням лікаря-дослідника. Спостереження полягало у отриманні інформації від досліджуваного, яка стосується стану верхніх дихальних шляхів. Згідно регламенту дослідження, в разі виникнення ГРВІ злюбими клінічними проявами, пацієнт відвідує клініку, де проводилась FESS. Виконувалась ендориноскопія, ціль якої – визначити стан оперованого синусу на можливість переходу процесу у стадію бактеріального запалення.

Не залежно від особливостей клінічного перебігу післяопераційного періоду, через 1 рік пацієнту проводилась КТ приносових пазух для виявлення їх стану і можливого рецидивування кіст.

Ускладнення, що виникали у ранньому післяопераційному періоді, та протягом року після FESS представлено на рисунку 3.8.

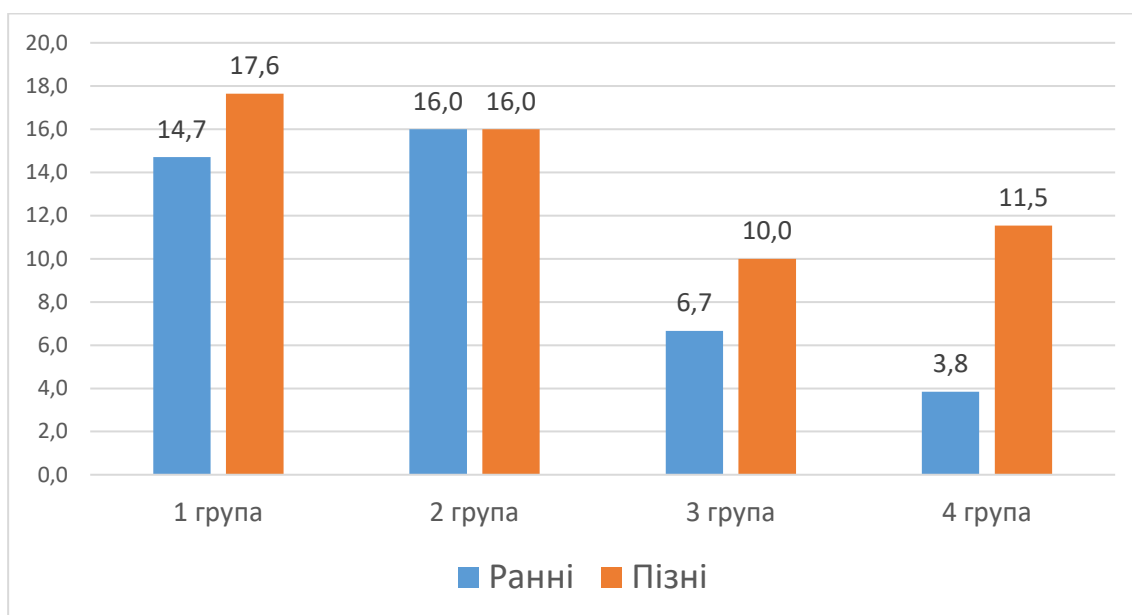


Рисунок 3.8. Ранні та пізні ускладнення у пацієнтів після синусотомії (виражені у %)

Ранні ускладнення проявлялись у вигляді набряку та в'язких виділень білого кольору, що витікало з оперованого синусу (врозширеного природного співустя ВЩП (1-а та 3-а групи) або збереженого природного співусть (2-а та 4-а групи). ОМК у цих пацієнтів виглядав щілиноподібно звуженим, заповненим ексудатом, крім набрякових явищ, відзначалась гіперемія ділянки гачкоподібного відростку та середньої носової раковини. У всіх досліджуваних пацієнтів проблема вирішувалась шляхом додаткового застосування адреноміметиків в набрякових ділянках, іригації порожнини носа та аспірації вмісту синусів 1 раз на день протягом 3 днів. В жодному випадку системну антибіотикотерапію ми не застосовували.

В разі виникнення ринологічної симптоматики досліджувані пацієнти протягом року звертались за допомогою у лікарняний заклад, де його оперували. Це були пізні ускладнення, що проявлялись набряковими явищами в ділянці ОМК, з виділенням в'язкого слизу назовні та явищами постназального затікання з помірно вираженими болісними явищами в ділянці оперованого верхньощелепного синусу. Таким пацієнтам також проводилась анемізація ділянки ОМК розчином 0,1 % ксилометазоліну з аспірацією вмісту пазухи протягом 3 – 5 днів. Сам пацієнт додатково проводив іригацію порожнини носа

із застосуванням ізотонічних сольових розчинів. В разі, коли причиною загострення була ГРВІ, лікування проводили згідно УКПМД. В жодному випадку необхідності в госпіталізації та лікування в стаціонарних умовах не відмічалось.

Через 12 місяців після синусотомії усі досліджувані пацієнти згідно регламенту проходили завершальний етап обстеження, який включав:

- ендоскопію порожнини носа та носоглотки;
- синусоскопію через середній носовий хід (для пацієнтів 1-ї та 3-ї груп);
- риноманометрію;
- КТ приносних пазух

У ці терміни пацієнтам усіх груп проводиться конусно-променева КТ приносних пазух, яка дає остаточну відповідь на стан приносних пазух, в першу чергу – оперованих. Наявність характерних змін синусу – овальної форми потовщення на слизовій оболонці, що можуть розглядатись як кістозні елементи, що є свідченням рецидиву кісти. Результати КТ досліджень через 1 рік після хірургічного втручання представлені на рисунку 3.9.

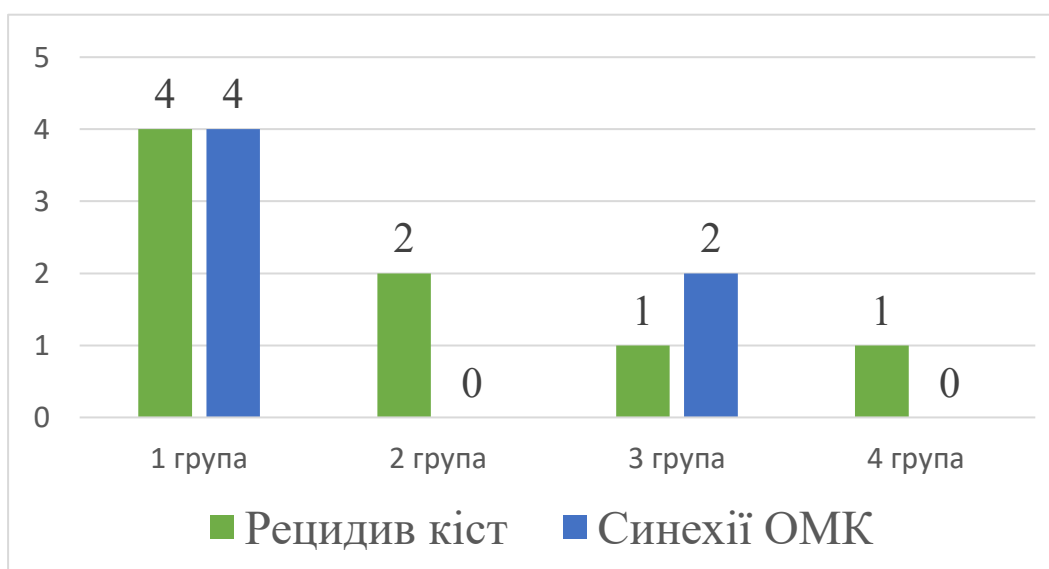


Рисунок 3.9. Рецидиви кіст та рубцева облітерація ділянки ОМК (виражені у абс. кількості випадків).

У групах дослідження 1 та 3, де сформоване штучне співустя з середнім носовим ходом, проводилась ендоскопічна візуалізація виявлених на КТ змінених ділянок слизової оболонки приносних пазух. У групах 2 та 4, у яких ендоскопічна візуалізація була неможливою, проводилось ретельне дослідження КТ сканів приносних пазух з денситометричною верифікацією уражених ділянок слизової оболонки пазух.

Усім пацієнтам, у яких мали місце рецидиви кіст, проводилось їх хірургічне видалення, яке у групах 1 та 3 здійснювалось під час проведення ендоскопічної ревізії приносних пазух, а в групах 2 та 4 – шляхом виконання ендоскопічної реоперації із застосуванням максилотомії в середньому носовому ході

Висновки до розділу:

1. Визначено, що при наявності патологічних змін ОМК та КТ ознак дисфункції природного отвору верхньощелепного синусу, синусотомію слід проводити за стандартами FESS: такі пацієнти склали 55,5 %, а при відсутності вказаних змін варто користуватись нижньомаксильярним доступом (44,4 % пацієнтів), що забезпечує збереження ОМК у функціонально активному стані.

2. З'ясовано, що використання антисептичного засобу мірамістин в ранньому післяопераційному періоді (на 5-у добу) у пацієнтів 3-ї групи призводить до значущого покращення якості життя шляхом зменшення вираженості основних суб'єктивних симптомів (згідно з результатами опитувальника SNOT-22) в 1,1 разів ($p < 0,05$) в порівнянні з показниками пацієнтів 1-ї групи в цей же період, а у пацієнтів 4-ї групи - відповідно в 1,12 разів ($p < 0,05$). В пізньому післяопераційному періоді (на 10-у добу) встановлено статистично значуще зниження ступеня прояву цих же симптомів у пацієнтів 3-ї групи в 1,09 разів ($p < 0,05$) проти результатів дослідження пацієнтів 1-ї групи в той же час, а у пацієнтів 4-ї групи - в 1,12 разів ($p < 0,05$) відповідно. У віддаленому післяопераційному періоді (на 30-у добу) підтверджено

статистично значуще зниження показників якості життя у пацієнтів 3-ї групи в 1,39 разів ($p < 0,05$) при зіставленні з даними пацієнтів 1-ї групи в той самий період, а у пацієнтів 4-ї групи – в 1,48 разів ($p < 0,05$) відповідно. Статистично значущої різниці між показниками пацієнтів 3-ї та 4-ї групи в ранньому, пізньому та віддаленому післяопераційному періодах не виявлено.

3. Визначено, що використання антисептичного засобу мірамістин в пізньому післяопераційному періоді (на 10-у добу) у пацієнтів 3-ї групи призводить до значущого покращення мукоциліарної активності шляхом зниження результатів сахаринового тесту в 1,17 разів ($p < 0,05$) в порівнянні з показниками пацієнтів 1-ї групи в цей же період, а у пацієнтів 4-ї групи - відповідно в 1,22 разів ($p < 0,05$). У віддаленому післяопераційному періоді (на 30-у добу) підтверджено статистично значуще кращі показників активності в'їчкового епітелію у пацієнтів 3-ї групи в 1,18 разів ($p < 0,05$) при зіставленні з даними пацієнтів 1-ї групи в той самий період, а у пацієнтів 4-ї групи – в 1,20 разів ($p < 0,05$) відповідно. Статистично значущої різниці між показниками пацієнтів 3-ї та 4-ї групи в пізньому та віддаленому післяопераційному періодах не виявлено.

4. З'ясовано, що використання антисептичного засобу мірамістин в ранньому післяопераційному періоді (на 5-у добу) у пацієнтів 3-ї групи призводить до значущого покращення стану слизової оболонки порожнини носа шляхом зменшення вираженості показників за шкалою Lund-Kennedy в 1,17 разів ($p < 0,05$) в порівнянні з результатами пацієнтів 1-ї групи в цей же період, а у пацієнтів 4-ї групи - відповідно в 1,22 разів ($p < 0,05$). В пізньому післяопераційному періоді (на 10-у добу) встановлено статистично значуще зниження ступеня вираженості показників за шкалою Lund-Kennedy у пацієнтів 3-ї групи в 1,33 разів ($p < 0,05$) проти результатів дослідження пацієнтів 1-ї групи в той же час, а у пацієнтів 4-ї групи - в 1,43 разів ($p < 0,05$) відповідно. У віддаленому післяопераційному періоді (на 30-у добу) підтверджено статистично значуще покращення показників стану слизової оболонки у

пацієнтів 3-ї групи в 2,05 разів ($p < 0,05$) при зіставленні з даними пацієнтів 1-ї групи в той самий період, а у пацієнтів 4-ї групи – в 2,6 разів ($p < 0,05$) відповідно. Статистично значущої різниці між показниками пацієнтів 3-ї та 4-ї групи в ранньому, пізньому та віддаленому післяопераційному періодах не виявлено.

Результати, що представлені в даному розділі, висвітлено в наступних публікаціях:

Bezega MI, Reshetniak IS, Loburets VV. Approaches to the treatment of patients with chronic cystic maxillary sinusitis. Clin. and prev. med. 2026; (1):54-0.

РОЗДІЛ 4. МІКРОБІОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА МІКРОБІОТИ ВЕРХНЬОЩЕЛЕПНОЇ ПАЗУХИ ПРИ ХРОНІЧНОМУ РИНОСИНУСИТІ

4.1. Кількісна та якісна характеристика мікроорганізмів, виділених від пацієнтів з хронічним риносинуситом

Оцінювання якісного та кількісного стану мікробіоти верхньощелепних пазух при хронічному риносинуситі є надзвичайно важливим та діагностично значущим аспектом, оскільки визначення етіологічної ролі патобіонтів, дозволяє забезпечити раціональне застосування протимікробних препаратів з метою лікування та профілактики цих захворювань. Поруч із цим, невід'ємною складовою ефективного етіотропного лікування запальних захворювань різних локалізацій є нормалізація мікробіому даного біотопу.

За останні десятиріччя було доведено, що приносіві пазухи колонізують мікробні співтовариства, до складу яких входять як коменсальні, так і потенційно патогенні мікроорганізми. За певних умов (порушення стану імунної системи, анатомічні особливості структур остіомеатального комплексу, наявність хронічних захворювань, виконання медичних маніпуляцій та ін.) створюються сприятливі умови для мікроекологічних порушень нормального біоценозу слизової оболонки приносівих пазух, наслідком яких може бути зростання мікробного навантаження за рахунок резидентних та алохтонних мікроорганізмів, а також їхня подальша колонізація слизових оболонок патогенною та умовно-патогенною мікрофлорою на високому популяційному рівні.

На сьогодні в багатьох клінічних галузях медицини, зокрема і в оториноларингології, спостерігається зниження ефективності антибіотикотерапії через широке розповсюдження резистентних до дії антибіотиків клінічних ізолятів багатьох видів мікроорганізмів. В цих умовах особливої актуальності в лікуванні гострих та хронічних запальних захворювань верхніх дихальних шляхів, а також профілактики цих патологічних процесів набувають протимікробні засоби неантибіотичного походження, які б характеризувалися антимікробним ефектом, не призводили до формування

резистентних клінічних ізолятів, мінімізували ризики розвитку дисбіозу, алергічних і токсичних реакцій. Перспективним напрямом удосконалення антимікробної терапії, на нашу думку, є застосування антисептиків, більшість з яких характеризуються антибактеріальною, протигрибковою та противірусною активністю. Тому вивчення видового складу мікробіому в умовах хронічного риносинуситу та його змін під впливом різних терапевтичних схем дозволить не тільки визначити етіологічну значущість певних видів мікроорганізмів в розвитку хронічного запального процесу верхньощелепної пазухи, а й переглянути та вдосконалити відомі на сьогодні як хірургічні, так і консервативні методи лікування та профілактики даної патології.

Результати вивчення мікробіоти верхньощелепних пазух у пацієнтів з хронічним риносинуситом 1-ї (контрольної), 2-ї, 3-ї та 4-ї груп досліджень представлені в таблиці 4.1.

Таблиця 4.1

Мікробіологічна характеристика клінічних ізолятів, виділених із верхньощелепних пазух у хворих на хронічний риносинусит

Таксономічна належність виділених штамів мікроорганізмів.			Представники	Поширеність штамів		
Тип	родина	рід		Абс	%	%
<i>Firmicutes</i>	<i>Staphylococcaceae</i>	Staphylococcus	Коагулазо позитивні		25,6	36
			<i>S. aureus</i>	59	22,9	
			<i>S. intermedius</i>	7	2,7	

Продовження таблиці 4.1

Мікробіологічна характеристика клінічних ізолятів, виділених із верхньощелепних пазух у хворих на хронічний риносинусит

			Коагулазо негативні		10,4	
			<i>S. epidermidis</i>	5	1,9	
			<i>S. warneri</i>	22	8,5	
	<i>Streptococcaceae</i>	Streptococcus	α-гемолітичні		10,0	16,9
			<i>S. mitis</i>	4	1,5	
			<i>S. galloliticus</i>	4	1,5	
			<i>S. pneumoniae</i>	18	7,0	
			β-гемолітичні		6,9	
			<i>S. pyogenes</i>	12	4,6	
			<i>S. agalactiae</i>	6	2,3	
	Enterococcaceae	Enterococcus	<i>E. faecium</i>	2	0,8	0,8
Actinobacteria	Micrococcaceae	Kocuria	<i>K. rizophilia</i>	4	1,6	1,6
	Corynebacteriaceae	<i>Corynebacterium spp.</i>		2	0,8	0,8
Proteobacteria	<i>Pasteurellaceae</i>	<i>Haemophilus</i>	<u><i>H. influenzae</i></u>	16	6,2	6,2
	Moraxellaceae	Moraxella	<i>M. catarrhalis</i>	8	3,1	3,1
	<u>Moraxellaceae</u>	<i>Acinetobacter</i>	<u><i>A. junii</i></u>	3	1,2	1,2
	Neisseriaceae	<i>Neisseria spp.</i>		2	0,8	0,8
	<i>Enterobacteriaceae</i>	<i>Citrobacter</i>	<i>C. freundii</i>	3	1,2	1,2
		<i>Escherichia</i>	<i>Escherichia coli</i>	7	2,7	2,7

Продовження таблиці 4.1

Мікробіологічна характеристика клінічних ізолятів, виділених із верхньощелепних пазух у хворих на хронічний риносинусит

		<i>Klebsiella</i>	<i>K. pneumoniae</i>	8	3,1	3,1
	<i>Pseudomonadaceae</i>	<i>Pseudomonas</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	13	5,0	5,0
Ascomycota	<i>Saccharomyces</i>	<i>Candida</i>	<i>Candida spp.</i>	19	7,4	7,4
			<i>Candida albicans</i>	12	4,7	
			<i>Candida tropicalis</i>	3		
			<i>Candida glabrata</i>	2		
			<i>Candida krusei</i>	2		
Ascomycota	<i>Trichocomaceae</i>	<i>Penicillium</i>	<i>Penicillium notatum</i>	11	4,2	7,0
			<i>Penicillium glaucum</i>	7	2,7	
Ascomycota		<i>Aspergillus</i>	<i>Aspergillus fumigatus</i>	9	3,5	6,2
			<i>Aspergillus flavus</i>	7	2,7	
Всього				258		100,0

За результатами мікробіологічного (бактеріологічного та мікологічного) дослідження мікробіоти верхньощелепних пазух 115 пацієнтів з хронічним риносинуситом виділено 258 бактеріальних та грибкових клінічних ізоляти. Мікробний профіль даного біотопу в умовах хронічного запалення характеризувався широким спектром сапрофітних, умовно-патогенних та патогенних мікроорганізмів. Значна кількість виділених клінічних ізолятів та різноманіття їхнього таксономічного складу свідчать про виразність запального процесу. Наявність інтенсивної мікробної колонізації слизової оболонки верхньощелепних пазух негативно (агресивно) впливає на клітини миготливого (війчастого) епітелію, порушуючи їхню структуру та функціональну активність. Зазначені зміни викликають дисфункцію епітеліального шару, підвищують його проникність та призводять до розвитку активної запальної реакції, а також сприяють розповсюдженню патологічного процесу. Ідентифіковані патобіонти були виділені виключно в складі 2-х або 3-х компонентних бактеріально-бактеріальних та бактеріально-грибкових полімікробних асоціацій. Взаємодія мікроорганізмів з утворенням багатокомпонентних мікробних спільнот в даному випадку, на наш погляд, характеризується синергізмом дії асоціантів та призводить до посилення їхнього патогенного потенціалу. Такі зв'язки між учасниками мікробних угруповань обумовлюють негативний вплив на перебіг захворювання, призводять до зниження ефективності лікування, а також можуть спричинювати розвиток гнійно-запальних ускладнень. Склад бактеріально-бактеріальних та бактеріально-грибкових полімікробних спільнот наведений в таблиці 4.2.

Таблиця 4.2

Якісний склад мікробних асоціацій верхньощелепних пазух пацієнтів з
хронічним риносинуситом

№ з/п	Мікроорганізми, що входять до складу асоціацій	Абсолютна кількість асоціацій
2-х компонентні мікробні асоціації		
1	<i>S. aureus</i> + <i>S. intermedius</i>	2
2	<i>S. aureus</i> + <i>S. epidermidis</i>	3
3	<i>S. aureus</i> + <i>S. warneri</i>	6
4	<i>S. aureus</i> + <i>S. mitis</i>	2
5	<i>S. aureus</i> + <i>S. pneumoniae</i>	3
6	<i>S. aureus</i> + <i>S. pyogenes</i>	6
7	<i>S. aureus</i> + <i>S. gallolyticus</i>	2
8	<i>S. aureus</i> + <i>S. agalactiae</i>	3
9	<i>S. aureus</i> + <i>M. catarrhalis</i>	2
10	<i>S. aureus</i> + <i>P. aeruginosa</i>	3
11	<i>S. aureus</i> + <i>H. influenzae</i>	2
12	<i>S. aureus</i> + <i>A. junii</i>	1
13	<i>S. aureus</i> + <i>E. coli</i>	1

Продовження таблиці 4.2

Якісний склад мікробних асоціацій верхньощелепних пазух пацієнтів з хронічним риносинуситом

14	<i>K. rizophila</i> + <i>S. intermedius</i>	1
15	<i>S. warneri</i> + <i>Corynebacterium spp.</i>	1
16	<i>S. warneri</i> + <i>Neisseria spp</i>	1
17	<i>S pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>	3
18	<i>S pneumoniae</i> + <i>M. catarrhalis</i>	1
19	<i>S pneumoniae</i> + <i>S. warneri</i>	1
20	<i>S. aureus</i> + <i>C. albicans</i>	5
21	<i>S. mitis</i> + <i>C. albicans</i>	2
22	<i>S pneumoniae</i> + <i>C. albicans</i>	2
23	<i>K. pneumoniae</i> + <i>C. tropicalis</i>	2
24	<i>S.gallolyticus</i> + <i>C. glabrata</i>	1
25	<i>E. faecium</i> + <i>C. glabrata</i>	1
26	<i>S. aureus</i> + <i>C. krusei</i>	1
27	<i>S. intermedius</i> + <i>C. krusei</i>	1
28	<i>H. influenzae</i> + <i>P. notatum</i>	2

Продовження таблиці 4.2

Якісний склад мікробних асоціацій верхньощелепних пазух пацієнтів з хронічним риносинуситом

29	<i>P. aeruginosa</i> + <i>P. notatum</i>	1
30	<i>M. catarrhalis</i> + <i>P. notatum</i>	1
31	<i>K. rizophila</i> + <i>S. agalactiae</i>	1
32	<i>E. coli</i> + <i>P. notatum</i>	1
33	<i>C. freundii</i> + <i>P. notatum</i>	1
34	<i>K. pneumoniae</i> + <i>P. notatum</i>	1
35	<i>H. influenzae</i> + <i>P. glaucum</i>	1
36	<i>P. aeruginosa</i> + <i>P. glaucum</i>	2
37	<i>K. rizophila</i> + <i>S. warneri</i>	1
38	<i>K. rizophila</i> + <i>S. epidermidis</i>	1
39	<i>Corynebacterium spp.</i> + <i>P. glaucum</i>	1
40	<i>S. aureus</i> + <i>A. fumigatus</i>	1
41	<i>P. aeruginosa</i> + <i>A. fumigatus</i>	2
42	<i>E. coli</i> + <i>A. fumigatus</i>	1
43	<i>K. pneumoniae</i> + <i>A. fumigatus</i>	1
44	<i>H. influenzae</i> + <i>A. fumigatus</i>	1
45	<i>S. intermedius</i> + <i>A. fumigatus</i>	1
46	<i>C. freundii</i> + <i>A. flavus</i>	1
47	<i>P. aeruginosa</i> + <i>A. flavus</i>	2
48	<i>E. coli</i> + <i>A. flavus</i>	1
49	<i>H. influenzae</i> + <i>A. flavus</i>	1
50	<i>K. pneumoniae</i> + <i>A. flavus</i>	1
51	<i>A. junii</i> + <i>A. flavus</i>	1

Продовження таблиці 4.2

Якісний склад мікробних асоціацій верхньощелепних пазух пацієнтів з хронічним риносинуситом

3-х компонентні мікробні асоціації		
	<i>S. aureus</i> + <i>S. pyogenes</i> + <i>S. warneri</i>	1
	<i>S. aureus</i> + <i>S. pyogenes</i> + <i>S. intermedius</i>	1
	<i>S pneumoniae</i> + <i>S. warneri</i> + <i>H. influenzae</i>	1
	<i>S. aureus</i> + <i>S pneumoniae</i> + <i>S. warneri</i>	1
	<i>S. aureus</i> + <i>S. epidermidis</i> + <i>C. albicans</i>	1
	<i>H. influenzae</i> + <i>E. coli</i> + <i>P. notatum</i>	1
	<i>S. aureus</i> + <i>H. influenzae</i> + <i>A. fumigatus</i>	1
	<i>H. influenzae</i> + <i>M. catarrhalis</i> + <i>P. glaucum</i>	1
	<i>S pneumoniae</i> + <i>S. warneri</i> + <i>M. catarrhalis</i>	1
	<i>S. aureus</i> + <i>S. warneri</i> + <i>S.gallolyticus</i>	1
	<i>H. influenzae</i> + <i>C. freundii</i> + <i>A. fumigatus</i>	1
	<i>S. intermedius</i> + <i>S pneumoniae</i> + <i>E. coli</i>	1
	<i>H. influenzae</i> + <i>A.junii</i> + <i>P.glaucum</i>	1
	<i>S. aureus</i> + <i>S. warneri</i> + <i>M. catarrhalis</i>	1
	<i>S. aureus</i> + <i>S. warneri</i> + <i>S.gallolyticus</i>	1
	<i>S. aureus</i> + <i>S pneumoniae</i> + <i>S. warneri</i>	1
	<i>S. aureus</i> + <i>S. warneri</i> + <i>S. agalactiae</i>	1
	<i>S. aureus</i> + <i>S pneumoniae</i> + <i>M. catarrhalis</i>	1
	<i>S. aureus</i> + <i>S. pyogenes</i> + <i>C. albicans</i>	1
	<i>S. aureus</i> + <i>S. pyogenes</i> + <i>C. tropicalis</i>	1
	<i>S. aureus</i> + <i>E. coli</i> + <i>K. pneumoniae</i>	1
	<i>S. aureus</i> + <i>K. pneumoniae</i> + <i>P. notatum</i>	1

Продовження таблиці 4.2

Якісний склад мікробних асоціацій верхньощелепних пазух пацієнтів з хронічним риносинуситом

<i>S. aureus</i> + <i>P.aeruginosa</i> + <i>P. notatum</i>	1
<i>S. warneri</i> + <i>S pneumoniae</i> + <i>S. agalactiae</i>	1
<i>P.aeruginosa</i> + <i>E. faecium</i> + <i>P. notatum</i>	1
<i>S pneumoniae</i> + <i>S. warneri</i> + <i>Neisseria spp.</i>	1
<i>S. warneri</i> + <i>P.aeruginosa</i> + <i>P. glaucum</i>	1
<i>S. pyogenes</i> + <i>S. agalactiae</i> + <i>S. warneri</i>	1

Аналіз одержаних даних встановив, що бактеріальні клінічні ізоляти, виділені із верхньощелепних пазух пацієнтів з хронічним риносинуситом, належали до трьох типів бактерій: *Firmicutes*, *Proteobacteria* та *Actinobacteria*. Домінантне положення в мікробному ландшафті даного біотопу займали представники типу *Firmicutes*, частка яких становила 53,7 %. Тип *Firmicutes* формували грампозитивні кокоподібні бактерії з трьох родин (*Staphylococcaceae*, *Streptococcaceae*, *Enterococcaceae*) та, відповідно, трьох родів: *Staphylococcus*, *Streptococcus* та *Enterococcus*. До складу *Staphylococcus spp.* увійшли як коагулазопозитивні, так і коагулазонегативні мікроорганізми. Кількісна перевага належала коагулазопозитивним стафілококам, які були виділені в 25,6 % випадків. Зростання кількісних показників коагулазопозитивних стафілококів, які, окрім продукції коагулази, володіють потужним арсеналом інших факторів патогенності, обумовлює прозапальну дію на слизову оболонку, сприяє гіперсекреції синоназального секрету та уповільненню мукоциліарного транспорту. Зазначені зміни асоціюються з прогресуючим перебігом захворювання, частими загостреннями. В структурі даного роду домінував *S. aureus*, який характеризувався коагулазопозитивною активністю, частка його становила 63,4 %, а серед усіх виділених штамів – 22,9 %. Зростання кількісних показників коагулазопозитивних стафілококів

супроводжувалося дефіцитом коагулазонегативних стафілококів, частка яких не перевищувала 10,4 %. Найбільш чисельним серед них визначася вид *S. warneri* – 23,7 %, та, відповідно, 8,5 % в загальному мікробному профілі. Кількісне збільшення цих умовно-патогенних бактерій, які є потенційними патогенами, свідчить про підвищення етіологічної ролі опортуністичних мікроорганізмів в розвитку хронічного риносинуситу.

Рід *Streptococcus* за чисельністю клінічних ізолятів займав друге місце в структурі виділених мікроорганізмів з часткою 16,9 % та налічував α - та β -гемолітичних представників. Чільна позиція належала α -гемолітичним стрептококам, їхня частка серед представників роду становила 59,0 %, а в структурі ідентифікованої мікробіоти верхньощелепних пазух – 10,0 %. α -гемолітичні стрептококи є представниками індигненної мікробіоти носової порожнини та приносних пазух. На найпоширеніший вид в структурі цього роду – *S. pneumoniae* – припадало 40,9 % виділених клінічних ізолятів, їхня частка в загальному мікробному пейзажі становила 7,0 %. Клінічні штами β -гемолітичних представників *Streptococcus* spp. були ідентифіковані в 6,9 % випадків. Серед них кількісно переважав вид *S. pyogenes*, який був ізольований в 4,6 % випадків, а його частка серед *Streptococcus* spp. досягала 27,3 %. Слід зазначити, що результати дослідження доводять зростання значущості β -гемолітичних стрептококів в етіології хронічного риносинуситу. Посилена контамінація даних мікроорганізмів спостерігається за умов недостатньої кількості α -гемолітичних стрептококів та інших резидентних грампозитивних кокоподібних мікроорганізмів в складі мікробіому верхньощелепних пазух.

Найменш чисельною групою патогенів, що належать до типу *Firmicutes*, встановлено рід *Enterococcus* (1,4 % в структурі типу *Firmicutes* та 0,8 % в загальній кількості мікроорганізмів). Заселення біотопу цими умовно-патогенними мікроорганізмами відбувалося в умовах кількісного пригнічення його основних представників резидентної мікробіоти.

Наступним за чисельністю виділених клінічних штамів визначався тип *Proteobacteria*, до складу якого належали переважно грамнегативні паличкоподібні мікроорганізми. Бактеріальні агенти даної таксономічної групи становили 23,3 % в загальній структурі мікробіоти верхньощелепних пазух. Домінантним патогеном в типі *Proteobacteria* виявилися бактерії виду *H. Influenzae*, частка яких серед представників даного типу досягла 26,6 %, а в структурі всіх виділених мікроорганізмів – 6,2 %. Слід відмітити зростання етіологічної ролі *P. aeruginosa* в розвитку хронічного риносинуситу, оскільки зазначений вид бактерій був виділений в 21,7 % випадків серед представників типу *Proteobacteria*, та в 5,0 % від загальної кількості клінічних ізолятів. Поруч із цим, аналіз одержаних результатів засвідчив підвищення значення грамнегативних паличкоподібних умовно патогенних бактерій трьох родів (*Citrobacter* spp., *Escherichia* spp., *Klebsiella* spp.) з родини *Enterobacteriaceae* в етіології хронічного риносинуситу. Так, на представників даної родини припадало 30 % мікробіоти даної групи та 7 % всіх ідентифікованих мікроорганізмів. На цьому тлі визначався дефіцит коменсальних грампозитивних кокоподібних бактерій *Neisseria* spp., частка яких в мікробному профілі верхньощелепних пазух пацієнтів з хронічним риносинуситом відповідала лише 0,8 %.

Найменш чисельним виявився тип *Actinobacteria*, представлений двома родинami *Micrococcaceae* та *Corynebacteriaceae*. Мікроорганізми даного типу *Kocuria* spp. та *Corynebacterium* spp. загалом становили 2,4 % від загальної кількості виділеної мікробіоти. Слід зазначити, що поява *Kocuria* spp. в мікробному пейзажі верхньощелепних пазух за умов хронічного риносинуситу супроводжувалася пригніченням кількісних показників основних коменсальних мікроорганізмів *Corynebacterium* spp. Посилена колонізація представників *Kocuria* spp. може обумовлювати персистуючий перебіг хронічних запальних захворювань приносних пазух, а також свідчить про зростання ролі опортуністичних мікроорганізмів в розвитку даної патології.

Аналізуючи мікробний склад синоназального секрету верхньощелепної пазухи при хронічному риносинуситі, слід відмітити збідніння видового різноманіття основних представників аутомікробіоти (коменсальної мікробіоти), до яких належали коагулазонегативні стафілококи, α -гемолітичні стрептококи, непатогенні представники *Neisseria spp.* та нетоксигенні бактерії *Corynebacterium spp.* В цих умовах в даній екологічній ніші спостерігалася посилена колонізація потенційно небезпечних опортуністичних мікроорганізмів, таких як умовно-патогенні грампозитивні кокоподібні та грамнегативні паличкоподібні бактерії, а також дріжджоподібні гриби роду *Candida*, міцеліальні гриби родів *Penicillium* та *Aspergillus*. Надмірний ріст зазначених мікроорганізмів свідчить про зростання їхньої етіологічної значущості в розвитку хронічного запального процесу верхньощелепної пазухи.

Ідентифіковані клінічні ізоляти виділених мікроміцетів належали до типу Аскоміцети (Ascomycota) царства Fungi. Доля грибкових патогенів в мікробному профілі верхньощелепних пазух у пацієнтів з хронічним риносинуситом становила 20,6 %, що свідчить про активну колонізацію слизової оболонки принососих пазух даними інфекційними агентами та зростання їхньої актуальності в етіології даного захворювання. Дріжджоподібні гриби роду *Candida*, а також міцеліальні гриби родів *Penicillium* та *Aspergillus* є класичними опортуністичними патогенами, які за певних умов здатні викликати розвиток інфекційно-запального процесу у верхніх дихальних шляхах, зокрема в принососих пазухах. Реалізація їхнього патогенного потенціалу можлива при порушенні механізмів неспецифічного місцевого захисту слизової оболонки принососих пазух, який, насамперед, представлений мукоциліарним транспортом та присутністю індигенних мікробних асоціацій на поверхні епітеліоцитів. Циліарна дискінезія обумовлює зміну реологічних властивостей синоназального секрету, мукостаз, що сприяє посиленню адгезивних властивостей збудників опортуністичних інфекцій та подальшому їхньому розмноженню. Активна колонізація (надмірне навантаження) опортуністичних

(ми) мікроорганізмів(ми) слизової оболонки приносних пазух, а також здатність до інвазивного росту забезпечує їхню пенетрацію та сприяє розповсюдженню запалення. Слід зазначити, що клінічні ізоляти мікроміцетів в синопозальному секреті верхньощелепної пазухи пацієнтів з хронічним риносинуситом були виділені виключно в якості мікроорганізмів-асоціантів, які входили до складу бактеріально-грибкових мікробних спільнот. Кількісні показники грибкової мікробіоти зростали на тлі зниженої чисельності коагулазонегативних стафілококів та α -гемолітичних стрептококів.

Тип Ascomycota формували представники двох родин – *Saccharomycetaceae* та *Trichocomaceae*. Дріжджоподібні гриби роду *Candida* родини *Saccharomycetaceae* займали домінуючу позицію в структурі мікроміцетів (35,8 %), а їхня частка серед всіх виділених мікроорганізмів становила 7,4 %. Провідна етіологічна роль у видовому різноманітті *Candida* spp. належала *C. albicans*. Кількість даних мікроорганізмів в загальному мікробному профілі досягала 4,7 %, а в структурі мікроміцетів – 22,6 %. Інші види грибів роду *Candida* були виділені від пацієнтів з хронічним риносинуситом в незначній кількості. Так, *Candida tropicalis*, *Candida glabrata* та *Candida krusei* ізолювані в 1,2 % та 0,8 % випадків відповідно. Підвищення частки дріжджоподібних грибкових патобіонтів роду *Candida* в мікробному профілі верхньощелепних пазух пацієнтів з хронічним риносинуситом пов'язане з особливостями біологічних властивостей даних мікроорганізмів. Так, наявність маннану в структурі клітинної стінки грибів роду *Candida* забезпечує останнім низку надзвичайно важливих функцій для виживання, взаємодії з макроорганізмом, симбіотного співіснування з іншими представниками мікробіоти. До цих основних властивостей належить адгезивна здатність грибкових клітин, захист мікроорганізму від механічних пошкоджень та факторів імунного захисту макроорганізму [Вестник]. Окрім цього, можливість окремих видів роду *Candida* (*C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. krusei*) розмножуватися безстатевим способом (бінарним поділом) надає патогену стійкість до мутацій,

впливу несприятливих чинників, пристосування до умов макроорганізму, допомагає долати вплив численних захисних механізмів останнього.

Мицеліальні гриби родів *Penicillium* та *Aspergillus*, що формували родину *Trichocomaceae*, ідентифікували в 13,2 % випадків. Так, рід *Penicillium* налічував види *P. notatum* (4,2 %) та *P. glaucum* (2,7 %). Представники роду *Aspergillus* в структурі виділених клінічних ізолятів були представлені видами *A. fumigatus*, а також *A. flavus* з часткою 3,5 % та 2,7 % відповідно. Поява та кількісне зростання мицеліальних грибкових патогенів обумовлене, на нашу думку, продукцією ними низки протеолітичних та ліполітичних ферментів (еластаза, гіалуронідаза, фосфоліпаза, ліпаза), які є факторами патогенності, що забезпечують мікроорганізмам не тільки адгезію до поверхні епітеліоцитів, а й призводять до розвитку деструктивних процесів в клітинах [312]. Зазначені зміни призводять до порушення функції циліарного апарату слизової оболонки приносних пазух, до сповільнення руху синоназального секрету, що сприяє активній колонізації, подальшому поширенню та заглибленню збудника. Слід відмітити, що гриби роду *Candida* найчастіше утворювали мікробні консорціуми з грампозитивними кокоподібними бактеріями (86,6 % випадків), серед яких домінантним таксоном визначався *S. aureus*. В той же час основними учасниками бактеріально-грибкових мікробних спільнот з цвільовими мікроміцетами в 52,2 % випадків були грамнегативні паличкоподібні мікроорганізми. Найбільш поширеним асоціантом таких бактеріально-грибкових мікробних угруповань був вид *P. aeruginosa*. Поруч із цим збільшення питомої ваги грибкових патогенів в складі мікробіому верхньощелепної пазухи пацієнтів з хронічним риносинуситом супроводжувалося зростанням чисельності клінічних ізолятів *P. aeruginosa*.

Отже, результати проведеного мікробіологічного дослідження підтверджують гетерогенність мікробіому верхньощелепної пазухи за умов хронічного риносинуситу та поліетіологічність даного захворювання. Провідними збудниками хронічного запалення верхньощелепної пазухи в переважній більшості є коменсальні та умовно-патогенні мікроорганізми родів

Staphylococcus та *Streptococcus* типу *Firmicutes*, які за певних умов здатні викликати розвиток інфекційно-запального процесу в даному біотопі. Поруч із цим, зростає роль грибкових мікроорганізмів в етіології хронічного риносинуситу, що може свідчити про зниження рівня мукозального імунітету та посилення їхнього патогенного потенціалу.

Оцінювання мікробіологічного стану будь-якої екологічної ніші відбувається на підставі вивчення не тільки таксономічної характеристики біотопу, а й на основі визначення популяційного рівня кожного виду або роду мікроорганізмів. Рівень мікробного заселення учасників полімікробних консорціумів дозволяє визначити роль даного мікроорганізму в розвитку інфекційно-запального процесу. Щільність колонізації представників мікробіоти верхньощелепних пазух у пацієнтів з хронічним риносинуситом відображена в таблиці 4.3.

Результати дослідження свідчать, що у пацієнтів з хронічним риносинуситом на поверхні слизової оболонки верхньощелепної пазухи відбувалося збільшення мікробного навантаження грампозитивних кокоподібних та грамнегативних паличкоподібних умовно-патогенних бактеріальних мікробіоти та грибів роду *Candida*. Аналіз популяційного рівня домінантних представників мікробіоти верхньощелепних пазух в умовах хронічного риносинуситу свідчить про високий рівень їхніх колонізаційних властивостей. Найвища мікробна заселеність верхньощелепних пазух пацієнтів з хронічним риносинуситом спостерігалася у *S. aureus* ($6,9 \pm 0,14$ lg КУО/мл). Проте, щільність колонізації іншого виду коагулазопозитивних стафілококів (*S. intermedius*) була меншою у 1,7 разів. Значний колонізаційний потенціал демонстрували також і інші актуальні види опортуністичної мікробіоти: *S. warneri* ($6,48 \pm 0,12$ lg КУО/мл), *S. pneumoniae* ($6,3 \pm 0,26$ lg КУО/мл), *H. influenzae* ($6,1 \pm 0,21$ lg КУО/мл), *P. aeruginosa* ($5,9 \pm 0,21$ lg КУО/мл), *C. albicans* ($4,6 \pm 0,17$ lg КУО/мл).

Таблиця 4.3

Популяційний рівень мікробіоти верхньощелепних пазух у пацієнтів з хронічним риносинуситом

№з/п	Мікроорганізми	Популяційний рівень, lg КУО/мл
1.	<i>S. aureus</i>	6,9 ± 0,14 lg КУО/мл
2.	<i>S. intermedius</i>	3,9 ± 0,09 lg КУО/мл
3.	<i>S. epidermidis</i>	4,2 ± 0,22 lg КУО/мл
4.	<i>S. warneri</i>	6,5 ± 0,12 lg КУО/мл
5.	<i>S. mitis</i>	3,8 ± 0,17 lg КУО/мл
6.	<i>S.gallolyticus</i>	3,5 ± 0,15 lg КУО/мл
7.	<i>S pneumoniae</i>	6,3 ± 0,26 lg КУО/мл
8.	<i>S. pyogenes</i>	5,4 ± 0,12 lg КУО/мл
9.	<i>S. agalactiae</i>	4,3 ± 0,08 lg КУО/мл
10.	<i>E. faecium</i>	3,2 ± 0,16 lg КУО/мл
11.	<i>K. rizophila</i>	4,8 ± 0,14 lg КУО/мл
12.	Нетоксигенні <i>Corynebacterium spp.</i>	3,4 ± 0,09 lg КУО/мл
13.	<i>H. influenzae</i>	6,1 ± 0,21 lg КУО/мл
14.	<i>M. catarrhalis</i>	5,5 ± 0,16 lg КУО/мл
15.	<i>A. junii</i>	4,1 ± 0,18 lg КУО/мл
16.	Гепатогенні <i>Neisseria spp.</i>	3,3 ± 0,13 lg КУО/мл
17.	<i>C. freundii</i>	4,2 ± 0,22 lg КУО/мл

Продовження таблиці 4.3

Популяційний рівень мікробіоти верхньощелепних пазух у пацієнтів з хронічним риносинуситом

18.	<i>E. coli</i>	5,1 ± 0,14 lg КУО/мл
19.	<i>K. pneumoniae</i>	5,3 ± 0,19 lg КУО/мл
20.	<i>P. aeruginosa</i>	5,9 ± 0,21 lg КУО/мл
21.	<i>C. albicans</i>	4,6 ± 0,17 lg КУО/мл
22.	<i>C. tropicalis</i>	4,3 ± 0,08 lg КУО/мл
23.	<i>C. glabrata</i>	4,1 ± 0,18 lg КУО/мл
24.	<i>C. krusei</i>	3,9 ± 0,17 lg КУО/мл

Посилення рівня мікробної заселеності умовно-патогенних потенційно небезпечних мікроорганізмів верхньощелепної пазухи у пацієнтів з хронічним риносинуситом супроводжувалося суттєвим зниженням популяційного рівня основних резидентів даної екологічної ніші. Так, найнижчий рівень колонізації слизової оболонки верхньощелепної пазухи при хронічному риносинуситі спостерігався у автохтонних облігатних представників мікробіоти. Щільність колонізації *S. mitis*, *S. gallolyticus* та *S. epidermidis* знижувалася на 2-3 порядки, а діапазон мікробного обсіменіння нетоксигенних представників *Corynebacterium spp.* та непатогенних бактерій *Neisseria spp.* був нижчим на 3-4 порядки в порівнянні з основними збудниками хронічного риносинуситу. Присутність алохтонних факультативно анаеробних умовно патогенних бактерій в структурі мікробіоти верхньощелепної пазухи при хронічному риносинуситі (*A. junii*, *C. freundii*, *E. coli*, *Kocuria spp.*) характеризувалася помірним рівнем колонізації.

ВИСНОВОК:

За результатами проведеного дослідження домінуючими видами в складі мікробіоти верхньощелепних пазух у пацієнтів з хронічним риносинуситом визначаються коменсальні та умовно патогенні мікроорганізми родів *Staphylococcus* та *Streptococcus* типу *Firmicutes*, частка яких становила 52,9 %. Мікробіом верхньощелепної пазухи в умовах хронічного риносинуситу характеризувався таксономічним різноманіттям та дестабілізацією симбіонтних та коменсальних патобіонтів. Сформований дефіцит або елімінація автохтонних облигатних мікроорганізмів (*S.mitis*, *S. epidermidis*, нетоксигенних *Corynebacterium spp.*, непатогенних представників *Neisseria spp.*), супроводжувалися зростанням чисельності опортуністичних мікроорганізмів бактеріального та грибкового походження (*S. aureus*, *S. warneri*, *S pneumoniae*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa*, *C. albicans*, *P. notatum* та *A. fumigatus*). Розширення видового спектру умовно-патогенних мікроорганізмів поєднувалося з високим рівнем колонізації, який переважав мікробне навантаження коменсальних мікроорганізмів в даному біотопі в 2 і більше разів. Безумовно, отримані результати проведених досліджень вказують на порушення еубіозу верхньощелепних пазух при хронічному запаленні та зростання етіологічної значущості опортуністичних мікроорганізмів в розвитку хронічного риносинуситу.

4.2. Динаміка змін стану мікробіоти верхньощелепних пазух у пацієнтів з хронічним риносинуситом під час лікування.

Гомеостатичний стан коменсальної мікробіоти будь-якого біотопу макроорганізму, зокрема і верхньощелепних пазух, має провідне значення в забезпеченні ефективного захисту слизових оболонок людини від заселення них умовно-патогенними та патогенними мікроорганізмами, які можуть викликати розвиток інфекційно-запальних процесів. Аналіз проведених досліджень встановив, що у пацієнтів з хронічним риносинуситом мають місце якісні та кількісні порушення мікробіому верхньощелепних пазух, що характеризуються дестабілізацією аутомікробіоти з формуванням дефіциту представників резидентної мікробіоти та превалюванням умовно патогенних мікроорганізмів. Бактеріальні та грибові збудники опортуністичних інфекцій здатні до утворення багатокомпонентних мікробних консорціумів, які відіграють провідну роль в етіопатогенезі хронічних запальних захворювань. Вивчення показників, які відображають зміни стану мікробіоти верхньощелепної пазухи при хронічному риносинуситі, дозволяє вибрати оптимальну тактику лікування та оцінити ефективність протимікробної терапії.

Під час нашого дослідження визначали мікробіологічну ефективність застосування антисептику Мірамістин в ранньому та пізньому післяопераційному періоді у пацієнтів з хронічним риносинуситом, які перенесли хірургічне втручання на верхньощелепній пазусі. В залежності від хірургічного доступу до верхньощелепної пазухи та лікарського засобу, який використовували під час лікування в ранньому та пізньому післяопераційному періоді, пацієнтів з хронічним риносинуситом, включених у дослідження (критерії включення/виключення викладені в розділі 2), рандомізували на 4 групи порівняння. Групи хворих були однорідні за статтю, віком, суб'єктивними та об'єктивними симптомами захворювання, а також станом мікробного ландшафту верхньощелепних пазух. Мікробіологічний моніторинг здійснювали на 5-й та 10-й день лікування, визначали видовий склад мікроорганізмів та

популяційний рівень таксономічних одиниць. За результатами мікробіологічного дослідження мікробіоти верхньощелепних пазух до початку лікування визначено, що достовірної різниці між рівнем мікробного навантаження слизових оболонок верхньощелепних пазух сапрофітними коменсальними та умовно патогенними патобіонтами у пацієнтів з хронічним риносинуситом 1-ї (контрольної), 2-ї, 3-ї та 4-ї груп дослідження не було.

Результати вивчення колонізаційної здатності коменсальної та умовно патогенної мікробіоти верхньощелепних пазух у пацієнтів з хронічним риносинуситом на початку лікування відображені в таблиці 4.4.

Таблиця 4.4

Популяційний рівень мікробіоти верхньощелепних пазух у пацієнтів з хронічним риносинуситом до початку лікування.

№з/п	Мікроорганізми	Популяційний рівень, lg КУО/мл			
		1-а група	2-а група	3-я група	4-а група
1.	<i>S. aureus</i>	6,80 ± 0,05	6,96 ± 0,07	6,83 ± 0,02	7,10 ± 0,07
2.	<i>S. intermedius</i>	3,95 ± 0,15	4,0	4,0 ± 0,14	3,86 ± 0,14
3.	<i>S. epidermidis</i>	4,2 ± 0,05	4,0	4,3	4,4
4.	<i>S. warneri</i>	6,46 ± 0,08	6,52 ± 0,15	6,4 ± 0,02	6,54 ± 0,28
5.	<i>S. mitis</i>	3,8	3,7	3,9	3,9
6.	<i>S.gallolyticus</i>	3,5	3,4	3,6	3,6
7.	<i>S pneumoniae</i>	6,30 ± 0,12	6,25 ± 0,10	6,41 ± 0,09	6,27 ± 0,14

Продовження таблиці 4.4

Популяційний рівень мікробіоти верхньощелепних пазух у пацієнтів з хронічним риносинуситом до початку лікування.

8.	<i>S. pyogenes</i>	5,45 ± 0,21	5,30 ± 0,14	5,52 ± 0,08	5,5 ± 0,12
9.	<i>S. agalactiae</i>	4,28 ± 0,14	4,2	4,40 ± 0,49	4,4
10.	<i>E. faecium</i>	3,2	-	3,2	-
11.	<i>K. rizophila</i>	4,8	4,7	4,8	4,9
12.	Нетоксигенні <i>Corynebacterium</i> <i>spp.</i>		3,4		3,5
13.	<i>H. influenzae</i>	6,08 ± 0,09	5,96 ± 0,08	6,32 ± 0,07	6,10 ± 0,03
14.	<i>M. catarrhalis</i>	5,55 ± 0,15	5,38 ± 0,38	5,44 ± 0,25	5,63 ± 0,03
15.	<i>A. junii</i>	4,1	-	4,1	4,2
16.	Непатогенні <i>Neisseria spp.</i>	3,2	-	3,4	-
17.	<i>C. freundii</i>	4,2	4,1	4,3	-
18.	<i>E. coli</i>	5,14 ± 0,15	4,96 ± 0,25	5,10 ± 0,28	5,3
19.	<i>K. pneumoniae</i>	5,31 ± 0,02	5,24 ± 0,35	5,36 ± 0,44	5,60 ± 0,11
20.	<i>P. aeruginosa</i>	5,92 ± 0,01	5,76 ± 0,12	6,06 ± 0,04	5,93 ± 0,16
21.	<i>C. albicans</i>	4,60 ± 0,21	4,43 ± 0,12	4,76 ± 0,11	4,57 ± 0,24
22.	<i>C. tropicalis</i>	4,3	-	4,4	4,2
23.	<i>C. glabrata</i>	4,1	4,0	-	4,2
24.	<i>C. krusei</i>	3,8	-	4,0	-

Результати повторного мікробіологічного дослідження на 5 добу від початку лікування продемонстрували, що щільність мікробної колонізації умовно патогенної мікробіоти верхньощелепних пазух у пацієнтів 1-ї (контрольної групи) та 2-ї досліджуваних груп мала тенденцію до зменшення, а у пацієнтів 3-ї та 4-ї груп дослідження досягала максимальних значень. Динаміка змін мікробного навантаження основних представників мікробіому верхньощелепних пазух наведена в таблиці 4.5.

Таблиця 4.5

Популяційний рівень мікробіоти на 5-у добу лікування.

№ з/п	Мікроорганізми	Популяційний рівень, lg КУО/мл			
		1-а група	2-а група	3-я група	4-а група
1.	<i>S. aureus</i>	6,22 ± 0,16	6,36 ± 0,23	4,54 ± 0,14* #	4,46 ± 0,19* #
2.	<i>S. intermedius</i>	3,75 ± 0,25	3,8	3,5 ± 0,50	3,7 ± 0,31
3.	<i>S. epidermidis</i>	3,95 ± 0,25	3,8	3,6	3,5
4.	<i>S. warneri</i>	6,03 ± 0,28	6,28 ± 0,15	4,3 ± 0,34*#	4,28 ± 0,28* #
5.	<i>S. mitis</i>	3,6	3,5	3,9	3,9
6.	<i>S.gallolyticus</i>	3,4	3,5	3,5	3,3
7.	<i>S pneumoniae</i>	5,7 ± 0,12	5,73 ± 0,07	4,28 ± 0,31* #	4,15 ± 0,07* #
8.	<i>S. pyogenes</i>	4,98 ± 0,41	4,85 ± 0,35	4,1 ± 0,28*#	4,26 ± 0,16* #
9.	<i>S. agalactiae</i>	3,95 ± 0,15	3,9	3,7 ± 0,11	3,5
10.	<i>E. faecium</i>	2,5	-	-	-
11.	<i>K. rizophila</i>	4,5	4,5	4,0	4,1
12.	Нетоксигенні <i>Corynebacterium</i> <i>spp.</i>	-	3,4	-	3,0
13.	<i>H. influenzae</i>	5,56 ± 0,12	5,46 ± 0,16	4,39 ± 0,14* #	4,47 ± 0,07* #
14.	<i>M. catarrhalis</i>	5,05 ± 0,15	4,95 ± 0,25	4,45 ± 0,24* #	4,3 ± 0,26*#

Таблиця 4.5

Популяційний рівень мікробіоти на 5-у добу лікування.

15.	<i>A. junii</i>	3,8	-	3,2	3,5
16.	<i>Гепатогенні Neisseria spp.</i>	3,0	-	3,0	-
17.	<i>C. freundii</i>	4,2-4,0	3,8	3,3	-
18.	<i>E. coli</i>	4,85 ± 0,15	4,75 ± 0,24	4,2 ± 0,11*#	4,35
19.	<i>K. pneumoniae</i>	5,0 ± 0,11	4,8 ± 0,19	4,35 ± 0,16* #	4,55 ± 0,24* #
20.	<i>P. aeruginosa</i>	5,47 ± 0,36	5,56 ± 0,17	5,1 ± 0,12* #	4,86 ± 0,04* #
21.	<i>C. albicans</i>	4,3 ± 0,28	4,16 ± 0,16	3,53 ± 0,32* #	3,4 ± 0,29*#
22.	<i>C. tropicalis</i>	4,0	-	3,5	3,0
23.	<i>C. glabrata</i>	3,9	4,0	-	3,5
24.	<i>C. krusei</i>	3,8	-	3,2	-

Примітка. * – статистично достовірна відмінність lg КУО/мл порівняно з часом до початку лікування ($p < 0,05$); # – статистично достовірна відмінність lg КУО/мл на 5-у добу дослідження порівняно з пацієнтами 1-ї групи ($p < 0,05$).

Так, популяційний рівень основних грампозитивних кокоподібних опортуністичних мікроорганізмів виду *S. aureus* у пацієнтів 1-ї контрольної групи в ранньому післяопераційному періоді знижувався недостовірно в порівнянні з початковими показниками на 8,5 %, виду *S. warneri* – на 6,7 %, виду *S. pneumoniae* – на 8,3 %, виду *S. pyogenes* – на 8,6 %. Кількісні показники колонізації умовно патогенних грамнегативних кокоподібних та паличкоподібних представників мікробіоти у пацієнтів 1-ї групи зменшувалися несуттєво, в межах одного порядку, що не мало достовірної відмінності з попередніми результатами на початку дослідження. Так, рівень мікробного заселення виду *H. influenzae* зменшувався в порівнянні з початковими

показниками лише на 8,6 %, виду *M. catarrhalis* на 9,1 %, виду *E. coli* – на 5,6 %, виду *K. pneumoniae* – на 5,8 %, виду *P. aeruginosa* – на 7,6 %. Встановлена тенденція до зменшення популяції як грампозитивних, так і грамнегативних умовно патогенних мікроорганізмів в структурі мікробіому верхньощелепних пазух у пацієнтів 1-ї групи достовірно не відрізнялася від їхнього колонізаційного рівня на початку дослідження. Мікробне навантаження домінантного виду дріжджоподібних грибів – *C. albicans* пригнічувалося на 6,5 %, що достовірно не відрізнялося від показників на початку лікування. Кількісні характеристики колонізаційних властивостей основних представників аутомікробіоти (*S. epidermidis*, *S. mitis*, нетоксигенних *Corynebacterium* spp., непатогенних *Neisseria* spp.) у пацієнтів 1-ї групи в ранньому післяопераційному періоді залишалися сталими, статистично значущих відмінностей між початковими показниками зареєстровано не було.

Подібна динаміка змін рівня мікробного обсіменіння верхньощелепних пазух в ранньому післяопераційному періоді спостерігалася і у пацієнтів 2-ї групи. Так, колонізаційний рівень виду *S. aureus* в порівнянні з таким на початку дослідження мав тенденцію до зниження на 8,7 %, виду *S. warneri* – на 3,7 %, виду *S. pneumoniae* – на 8,4 %, виду *S. pyogenes* – на 8,5 %. Ступінь мікробного навантаження основних опортуністичних грамнегативних бактерій у пацієнтів 2-ї групи в порівнянні з такими на початку дослідження знижувався незначно, в діапазоні одного порядку. Мікробіологічний моніторинг підтвердив пригнічення рівня колонізації виду *H. influenzae* на 8,4 %, виду *M. catarrhalis* на 7,9 %, вид *E. coli* – на 4,2 %, вид *K. pneumoniae* – на 8,3 %, вид *P. aeruginosa* – на 3,5 %. Рівень обсіменіння дріжджоподібних грибів виду *C. albicans* був меншим в порівнянні з таким на початку лікування на 6,1 %. Таким чином, достовірної динаміки популяційного рівня грампозитивних та грамнегативних умовно патогенних мікроорганізмів у пацієнтів 2-ї групи дослідження на 5-у добу лікування в порівнянні з початковим рівнем не спостерігалось. Щільність колонізації верхньощелепних пазух основними представниками коменсальної

мікробіоти у пацієнтів 2-ї групи в ранньому післяопераційному періоді залишалася незмінною, статистично значущих відмінностей між показниками на початку дослідження, а також відповідними показниками у пацієнтів 1-ї (контрольної) групи встановлено не було.

Зміни рівня мікробного обсіменіння верхньощелепних пазух грампозитивними кокоподібними опортуністичними мікроорганізмами у пацієнтів 3-ї досліджуваної групи в ранньому післяопераційному періоді (на 5-у добу дослідження) свідчили про більш суттєве їх зменшення проти відповідних показників пацієнтів 1-ї (контрольної групи) в цей же самий період лікування. Так, ступінь колонізації виду *S. aureus* зменшувався на 33,5 % ($p < 0,05$) порівняно з відповідними даними на початку дослідження, та був на 27,1 % ($p < 0,05$) нижчим, ніж у пацієнтів 1-ї групи. В той же час кількісні значення популяції виду *S. warneri* мінімізувалися на 32,9 % ($p < 0,05$) проти початкових показників та на 28,7 % ($p < 0,05$) в порівнянні з даними пацієнтів 1-ї (контрольної) групи. Результати проведених досліджень встановили достовірність від'ємної динаміки популяційного рівня видів *S. pneumoniae* та *S. pyogenes* в ранньому післяопераційному періоді у пацієнтів 3-ї досліджуваної групи. Мікробне навантаження виду *S. pneumoniae* було меншим від початкового на 34,2 % ($p < 0,05$), а виду *S. pyogenes* – на 25,7 % ($p < 0,05$). В порівнянні з даними ступеня обсіменіння цих патогенів у пацієнтів 1-ї групи також спостерігалось достовірне зменшення показників: виду *S. pneumoniae* на 24,9 % ($p < 0,05$), а виду *S. pyogenes* – на 17,7 % ($p < 0,05$) відповідно. Аналогічні зміни рівня мікробного навантаження мали місце і по відношенню до основних опортуністичних грамнегативних бактерій. Щільність колонізації виду *H. influenzae* була нижчою від початкових показників на 30,5 % ($p < 0,05$), виду *M. catarrhalis* – на 19,2 % ($p < 0,05$), виду *E. coli* – на 17,6 % ($p < 0,05$), виду *K. pneumoniae* – на 18,8 % ($p < 0,05$), виду *P. aeruginosa* – на 15,8 % ($p < 0,05$). В той же час ступінь мікробного обсіменіння цих мікроорганізмів мав статистично підтвержене зменшення в зіставленні з результатами 1-ї групи: виду *H. influenzae* була

нижчою від початкових показників на 21,0 % ($p < 0,05$), виду *M. catarrhalis* – на 11,9 % ($p < 0,05$), виду *E. coli* – на 13,4 % ($p < 0,05$), виду *K. pneumoniae* – на 13,0 % ($p < 0,05$). Популяційний рівень виду *P. aeruginosa* не мав достовірних відмінностей від пацієнтів 1-ї групи. Слід відмітити, що не зважаючи на статистично підтверджений регрес колонізаційних можливостей провідних грампозитивних та грамнегативних умовно патогенних мікроорганізмів на 5-у добу лікування, їхній популяційний рівень в цей період дослідження залишався етіологічно значущим та потенційно небезпечним. Щільність колонізації мікроміцетів виду *C. albicans* була нижчою на 25,8 % ($p < 0,05$) проти початкових даних та на 17,9 % ($p < 0,05$) порівняно з результатами 1-ї групи на 5-у добу дослідження. Популяційний рівень основних резидентних мікроорганізмів (*S. epidermidis*, *S. mitis*, нетоксигенних *Corynebacterium spp.*, непатогенних *Neisseria spp.*) верхньощелепних пазух не мав статистично підтвердженої різниці між пацієнтами 3-ї та 1-ї групи дослідження на 5-у добу дослідження та між показниками пацієнтів даної групи на початку лікування.

Аналіз ступеня мікробного навантаження основних представників грампозитивної умовно патогенної мікробіоти верхньощелепних пазух у пацієнтів 4-ї групи в ранньому післяопераційному періоді встановив достовірну відмінність показників ($p < 0,05$) порівняно з такими у пацієнтів 1-ї групи. Вид *S. aureus* характеризувався максимальним зниженням колонізаційних властивостей серед зазначених мікроорганізмів. Так, популяційний рівень даного виду був нижчим на 37,2 % ($p < 0,05$), ніж на початку лікування та на 28,3 % ($p < 0,05$) проти відповідних значень у пацієнтів 1-ї групи. Поруч із цим, відмічалось пригнічення рівня колонізації виду *S. warneri* на 31,8 % ($p < 0,05$) порівняно з початковими показниками та на 26 % ($p < 0,05$) в зіставленні з відповідними даними пацієнтів 1-ї групи. Вивчення результатів повторного (на 5-у добу) мікробіологічного дослідження статистично підтвердило ($p < 0,05$) мінімізацію щільності популяції грампозитивних опортуністичних бактерій *Streptococcus spp.* Кількісні значення популяційного рівня виду *S. pneumoniae*

знижувалися в межах декількох порядків, на 33,8 % ($p < 0,05$) зіставно з показниками на початку лікування та на 27,2 % ($p < 0,05$) проти належних даних пацієнтів 1-ї групи. Для виду *S. pyogenes* також було характерним послаблення колонізаційного потенціалу в ранньому післяопераційному періоді. Кількісні значення популяції цього виду зменшувалися на 22,5 % ($p < 0,05$) проти попередніх результатів пацієнтів 4-ї групи та на 14,5 % ($p < 0,05$) в зіставленні з показниками пацієнтів 1-ї групи. Вивчення ступеня обсіменіння верхньощелепних пазух домінантними грамнегативними опортуністичними бактеріями на 5-у добу лікування статистично підтвердило його від'ємну динаміку порівняно з попередніми показниками. Так, популяційний рівень виду *H. influenzae* знижувався на 26,7 % ($p < 0,05$), виду *M. catarrhalis* – на 23,7 % ($p < 0,05$), виду *K. pneumoniae* – на 18,7 % ($p < 0,05$), виду *P. aeruginosa* – на 18,0 % ($p < 0,05$). Поруч із цим, ступінь колонізації зазначених мікроорганізмів характеризувався ще і достовірним зменшенням проти відповідних даних пацієнтів 1-ї групи: виду *H. influenzae* на 19,6 % ($p < 0,05$), виду *M. catarrhalis* – на 14,9 % ($p < 0,05$), виду *P. aeruginosa* – на 11,2 % ($p < 0,05$). При оцінюванні динаміки щільності колонізації статистичної достовірності не встановлено. Слід зазначити, що суттєве зниження ступеня мікробного навантаження верхньощелепних пазух грампозитивними та грамнегативними кокоподібними та паличкоподібними опортуністичними бактеріями не досягало діагностично безпечних кількісних значень на 5-у добу від початку лікування у пацієнтів 4-ї групи, що свідчило про потенційні ризики розвитку інфекційно-запальних ускладнень. Визначення популяційного рівня дріжджоподібних грибів виду *C. albicans* на 5-у добу дослідження у пацієнтів 4-ї групи встановило статистично підтверджене його зниження на 25,6 % ($p < 0,05$) в зіставленні з початковими значеннями та на 21,9 % ($p < 0,05$) проти відповідних показників пацієнтів 1-ї групи. Рівень мікробного навантаження таксономічного складу коменсальної аутомікробіоти (*S. epidermidis*, *S. mitis*, нетоксигенних *Corynebacterium* spp., непатогенних *Neisseria* spp.) верхньощелепних пазух характеризувався сталістю

результатів, статистично достовірних відмінностей показників на 5-у добу дослідження в порівнянні з попередніми даними не було зареєстровано.

Дані повторного вивчення популяційного рівня мікробного профілю верхньощелепних пазух у пацієнтів з хронічним риносинуситом на 10-у добу лікування відображені в таблиці 4.6.

Таблиця 4.6

Популяційний рівень мікробіоти верхньощелепних пазух у пацієнтів з хронічним риносинуситом на 10-у добу лікування.

№з /п	Мікроорганізми	Популяційний рівень, lg КУО/мл			
		1-а група	2-а група	3-я група	4-а група
1.	<i>S. aureus</i>	5,83 ± 0,17 *	5,93 ± 0,07 *	3,66 ± 0,12* #	3,48 ± 0,19* #
2.	<i>S. intermedius</i>	3,65 ± 0,11	3,6	3,25 ± 0,25	3,40 ± 0,20
3.	<i>S. epidermidis</i>	3,8 ± 0,11	3,5	3,2	3,3
4.	<i>S. warneri</i>	5,67 ± 0,37 *	5,84 ± 0,53 *	3,83 ± 0,05* #	3,66 ± 0,03* #
5.	<i>S. mitis</i>	3,5	3,5	3,7	3,6
6.	<i>S.gallolyticus</i>	3,4	3,3	3,2	3,0
7.	<i>S pneumoniae</i>	5,26 ± 0,22 *	5,33 ± 0,17 *	3,78 ± 0,15* #	3,7 ± 0,21*#
8.	<i>S. pyogenes</i>	4,55 ± 0,39 *	4,43 ± 0,25 *	3,66 ± 0,14* #	3,76 ± 0,13* #
9.	<i>S. agalactiae</i>	3,85 ± 0,15	3,8	3,55 ± 0,14	3,45

Продовження таблиці 4.6

Популяційний рівень мікробіоти верхньощелепних пазух у пацієнтів з хронічним риносинуситом на 10-у добу лікування.

10.	<i>E. faecium</i>	-	-	-	-
11.	<i>K. rizophila</i>	4,2	4,3	3,7	3,8
12.	Нетоксигенні <i>Corynebacterium</i> <i>spp.</i>	-	3,4	-	3,0
13.	<i>H. influenzae</i>	5,12 ± 0,34 *	5,06 ± 0,14 *	3,8 ± 0,21*#	3,92 ± 0,24* #
14.	<i>M. catarrhalis</i>	4,75 ± 0,15 *	4,64 ± 0,05 *	3,8 ± 0,11*#	3,65 ± 0,14* #
15.	<i>A. junii</i>	3,5	-	-	3,0
16.	Непатогенні <i>Neisseria spp.</i>	3,0	-	3,0	-
17.	<i>C. freundii</i>	3,6	3,5	3,0	-
18.	<i>E. coli</i>	4,45 ± 0,15 *	4,54 ± 0,20	3,66 ± 0,14	3,73
19.	<i>K. pneumoniae</i>	4,65 ± 0,15 *	4,45 ± 0,11 *	3,85 ± 0,15* #	3,95 ± 0,20* #
20.	<i>P. aeruginosa</i>	5,07 ± 0,10 *	5,23 ± 0,21 *	4,26 ± 0,20* #	4,1 ± 9,08*#
21.	<i>C. albicans</i>	4,03 ± 0,12 *	4,06 ± 0,21	3,13 ± 0,13* #	3,03 ± 0,20* #
22.	<i>C. tropicalis</i>	3,9	-	3,1	3,0
23.	<i>C. glabrata</i>	3,7	3,8	0	3,2
24.	<i>C. krusei</i>	3,5	0	3,0	0

Примітка. * – статистично достовірна відмінність lg КУО/мл порівняно з часом до початку лікування ($p < 0,05$); # – статистично достовірна відмінність lg КУО/мл на 10-у добу порівняно з пацієнтами 1-ї групи ($p < 0,05$).

На 10-у добу від початку лікування стан верхньощелепних пазух пацієнтів з хронічним риносинуситом характеризувався зменшенням мікробного

навантаження слизових оболонок даного біотопу грампозитивними та грамнегативними умовно патогенними мікроорганізмами. При вивченні результатів мікробіологічного дослідження вмісту верхньощелепних пазух у пацієнтів з хронічним риносинуситом на 10-у добу лікування (в пізньому післяопераційному періоді) встановлені статистично значимі відмінності популяційного рівня представників опортуністичної мікробіоти у пацієнтів 1-ї, 2-ї, 3-ї, а також 4-ї груп порівняно з початковими результатами. Мікробне навантаження основних грампозитивних кокоподібних опортуністичних мікроорганізмів у пацієнтів 1-ї (контрольної) групи достовірно зменшилося наступним чином: виду *S. aureus* – на 14,3 % ($p < 0,05$), виду *S. warneri* – на 12,8 % ($p < 0,05$), виду *S. pneumoniae* – на 16,5 % ($p < 0,05$), виду *S. pyogenes* – на 16,6 % ($p < 0,05$). Поруч із цим ступінь мікробного обмінення верхньощелепних пазух провідними грамнегативними бактеріями у пацієнтів 1-ї групи теж мав статистично достовірну відмінність проти початкових показників. Так, щільність колонізації виду *H. influenzae* знижувалася на 15,8 % ($p < 0,05$), виду *M. catarrhalis* – на 14,4 % ($p < 0,05$), виду *K. pneumoniae* – на 13,4 % ($p < 0,05$). Мікробне навантаження виду *P. aeruginosa* в порівнянні з даними на початку лікування зменшувалося недостовірно. Кількісні значення колонізації дріжджоподібних грибів виду *C. albicans* характеризувалися статистично значимою різницею в зіставленні з початковим рівнем і зменшувалися на 12,4 % ($p < 0,05$). Таксономічний склад коменсальної мікробіоти (*S. epidermidis*, *S. mitis*, нетоксигенних *Corynebacterium* spp., непатогенних *Neisseria* spp.) верхньощелепних пазух в пізньому післяопераційному періоді демонстрував відносну стабільність рівня мікробного обмінення та не мав достовірної різниці з початковими результатами.

Ступінь мікробної колонізації верхньощелепних пазух у пацієнтів 2-ї групи на 10-у добу лікування достовірно різнився з даними до початку лікування. Аналіз мікробіологічних результатів визначив статистично підтвержене зменшення популяції грампозитивних умовно патогенних

мікроорганізмів в пізньому післяопераційному періоді порівняно з часом до початку лікування: виду *S. aureus* – на 14,8 % ($p < 0,05$), виду *S. warneri* – на 10,4 % ($p < 0,05$), виду *S. pneumoniae* – на 14,7 % ($p < 0,05$), виду *S. pyogenes* – на 16,4% ($p < 0,05$). Щільність обсіменіння верхньощелепних пазух грамнегативними умовно патогенними мікроорганізмами у пацієнтів 2-ї групи мала достовірно від'ємну динаміку проти відповідного періоду до початку лікування. Так, рівень колонізації виду *H. influenzae* достовірно знижувався на 15,1% ($p < 0,05$), виду *M. catarrhalis* – на 13,8% ($p < 0,05$), виду *K. pneumoniae* – на 15,1% ($p < 0,05$), виду *P. aeruginosa* – на 10% ($p < 0,05$). Популяційний рівень дріжджоподібних грибів виду *C. albicans* не мав достовірної різниці порівняно з часом до початку лікування. Ступінь колонізації верхньощелепних пазух основними видами коменсальної мікробіоти суттєвих, статистично підтверджених, змін не зазнавав. Слід зазначити, що мікробне обсіменіння даного біотопу як коменсальними, так і опортуністичними бактеріальними та грибковими мікроорганізмами у пацієнтів 2-ї групи в пізньому післяопераційному періоді не мало статистично достовірних відмінностей в порівнянні з відповідними даними пацієнтів 1-ї групи в цей же час.

Показники мікробного навантаження верхньощелепних пазух у пацієнтів 3-ї групи на 10-у добу лікування були достовірно нижчими ніж до початку лікування та зіставно з належними результатами пацієнтів 1-ї групи в дані терміни. Кількісні характеристики грампозитивної опортуністичної мікробіоти після лікування Мірамістином вперше знижувалися до діагностично безпечних значень. Популяційний рівень виду *S. aureus* був нижчим на 46,4% ($p < 0,05$), порівняно з результатами до початку дослідження, та на 27,2% ($p < 0,05$) ніж у пацієнтів 1-ї групи в цей же час. Щільність колонізації виду *S. warneri* пригнічувалася на 40,2% ($p < 0,05$) проти початкових показників та на 32,5% ($p < 0,05$) в порівнянні з даними пацієнтів 1-ї (контрольної) групи. Представники *Streptococcus* spp. у пацієнтів 3-ї групи характеризувалися статистично підтвердженим зниженням популяції. Так, популяційний рівень виду *S*

pneumoniae був меншим від початкового на 41,0% ($p < 0,05$), а виду *S. pyogenes* – на 33,7% ($p < 0,05$). Порівняно з показниками мікробного навантаження цих патогенів у пацієнтів 1-ї групи мало місце їхнє достовірне кількісне зменшення: виду *S. pneumoniae* на 28,1% ($p < 0,05$), а виду *S. pyogenes* – на 19,6% ($p < 0,05$) відповідно. Ступінь мікробного обсіменіння провідних грамнегативних умовно патогенних бактерій був достовірно нижчим від початкових даних: у виду *H. influenzae* на 39,9% ($p < 0,05$), виду *M. catarrhalis* – на 32,5% ($p < 0,05$), виду *K. pneumoniae* – на 28,2% ($p < 0,05$), виду *P. aeruginosa* – на 29,7% ($p < 0,05$). Аналогічну негативну динаміку рівня колонізації окреслених мікроорганізмів статистично доведено і щодо належних результатів пацієнтів 1-ї групи на 10-у добу лікування. Популяція виду *H. influenzae* зменшилася на 25,8% ($p < 0,05$), виду *M. catarrhalis* – на 20,0% ($p < 0,05$), виду *K. pneumoniae* – на 17,2% ($p < 0,05$), виду *P. aeruginosa* – на 16,0% ($p < 0,05$). Популяційні зміни мікроміцетів виду *C. albicans* в пізньому післяопераційному періоді під впливом Мірамістину були достовірно нижче ніж до початку дослідження та зіставно з такими ж показниками пацієнтів 1-ї групи: на 33,2% ($p < 0,05$) та 23,3% ($p < 0,05$) відповідно. Рівень колонізації основних резидентних мікроорганізмів верхньощелепних пазух не мав статистично підтверджених відмінностей від початкових даних та відповідних результатів пацієнтів 1-ї групи в цей же час.

Результати повторного мікробіологічного дослідження верхньощелепних пазух у пацієнтів 4-ї групи в пізньому післяопераційному періоді достовірно підтвердили зниження мікробного обсіменіння основних грампозитивних та грамнегативних умовно патогенних мікроорганізмів порівняно даними до початку дослідження та пацієнтів 1-ї групи. Рівень колонізації грампозитивних умовно патогенних бактерій статистично підтверджено зменшився проти початкових значень наступним чином: виду *S. aureus* на 51,0% ($p < 0,05$), *S. warneri* – на 44,0% ($p < 0,05$), виду *S. pneumoniae* – на 41,0% ($p < 0,05$), *S. pyogenes* – на 31,6% ($p < 0,05$). Подібні відмінності популяційного рівня зазначених патогенів достовірно зареєстровані і по відношенню до результатів

мікробіологічного дослідження пацієнтів 1-ї групи в цей же час. Так, щільність колонізації виду *S. aureus* була нижчою у пацієнтів 4-ї групи після застосування Мірамістину на 40,3% ($p < 0,05$) проти пацієнтів 1-ї групи, *S. warneri* – на 35,5% ($p < 0,05$), виду *S. pneumoniae* – на 29,7% ($p < 0,05$), *S. pyogenes* – на 17,4% ($p < 0,05$). Звертає на себе увагу той факт, що популяційний рівень представників грампозитивної умовно патогенної мікробіоти на тлі застосування Мірамістину в пізньому післяопераційному періоді не досягав етіологічно значущого ступеня. Мікробне обсіменіння основних грамнегативних умовно патогенних бактерій достовірно зменшувалося порівняно з початковими даними: виду *H. influenzae* на 35,7% ($p < 0,05$), виду *M. catarrhalis* – на 35,2% ($p < 0,05$), виду *K. pneumoniae* – на 29,5% ($p < 0,05$), виду *P. aeruginosa* – на 30,9% ($p < 0,05$). Статистично достовірні відмінності мали місце і зіставно із даними пацієнтів 1-ї групи в пізньому післяопераційному періоді. Мікробне навантаження виду *H. influenzae* зменшилося на 24,4% ($p < 0,05$), виду *M. catarrhalis* – на 23,2% ($p < 0,05$), виду *K. pneumoniae* – на 15,1% ($p < 0,05$), виду *P. aeruginosa* – на 19,2% ($p < 0,05$). Пригнічення колонізації грибкових патобіонтів виду *C. albicans* за результатами дослідження статистично підтверджено на 33,7% ($p < 0,05$) порівняно зі значеннями до початку лікування та 24,8% ($p < 0,05$) порівняно з відповідними показниками пацієнтів 1-ї групи. Достовірних змін мікробного обсіменіння коменсальної мікробіоти верхньощелепних пазух у пацієнтів 4-ї групи в пізньому післяопераційному періоді в зіставленні з початковими показниками та результатами пацієнтів 1-ї групи зареєстровано не було [21].

Таким чином, при застосуванні в місцевому етіотропному лікуванні пацієнтів з хронічним риносинуситом антисептика Мірамістин спостерігали достовірне зменшення мікробної колонізації основних грампозитивних та грамнегативних умовно патогенних мікроорганізмів вже на 5-у добу від початку лікування. Проте, популяційний рівень цих мікроорганізмів залишався в діагностично значущому діапазоні. Разом з тим, щільність популяції опортуністичних мікроорганізмів в цей же час у пацієнтів 1-ї та 2-ї груп не мала

достовірних відмінностей порівняно з періодом до початку лікування. Рівень колонізації умовно патогенної мікробіоти у пацієнтів 1-ї та 2-ї груп достовірно знижувався лише на 10-у добу лікування, але не досягав етіологічно безпечних значень. В той же час дослідження у пацієнтів 3-ї та 4-ї груп популяція потенційно небезпечних збудників достовірно зменшувалася та була нижчою за діагностично значущі показники.

ВИСНОВКИ:

1. У пацієнтів 3-ї та 4-ї груп, в місцевому етіотропному лікуванні яких застосовували антисептик мірамістин, на 5-у добу лікування ступінь мікробного навантаження верхньощелепних пазух грампозитивними та грамнегативними опортуністичними мікроорганізмами достовірно зменшувався на 26,3% ($p < 0,05$) та 26,5% ($p < 0,05$) відповідно в зіставленні з початковими даними, проте, зберігав етіологічно значущий рівень. На 10-у добу лікування у пацієнтів 3-ї та 4-ї груп, під дією антисептика мірамістин, показники щільності колонізації основних умовно патогенних мікроорганізмів достовірно були достовірно нижчими на 36,4% ($p < 0,05$) та 37,4% ($p < 0,05$) відповідно порівняно з результатами до початку лікування та не досягали діагностично значущого ступеня.

2. У пацієнтів 1-ї та 2-ї груп, в місцевих лікувальних заходах яких застосовували фізіологічний розчин, мікробне обсіменіння верхньощелепних пазух основними представниками грампозитивної та грамнегативної умовно патогенної мікробіоти достовірно знижувалося тільки на 10-у добу від початку лікування на 14,8% ($p < 0,05$) та 13,8% відповідно. При цьому популяційний рівень зазначених збудників був діагностично значущим.

Основні положення та результати цього підрозділу висвітлені в таких публікаціях:

1. Решетняк І. Мікологічне дослідження кістозного вмісту у пацієнтів з полімікрокістозними змінами слизової оболонки максиллярного синуса. *Act. Probl. of Modern Med.* 2024; 24(2):60-5.

2. Reshetniak I, Bezega M. Qualitative Composition of the Microbiota in Patients with Chronic Maxillary Sinusitis Associated with Polycystic Mucosal Changes and Its Alterations under the Influence of Miramistin in the Postoperative Period. Lviv clinical bulletin. 2026; 1(53):44-1.

3. Артюх ІО, Решетняк ІС. Дослідження грибкової етіології кістозних змін слизової оболонки максиллярного синуса. IMEDSCOP 2023: abstract book of 4th International Medical Students Conference in Poltava of Poltava State Medical University. – Poltava, 2023. – Р. 33–34.

4. Решетняк ІС, Безега МІ. Особливості діагностики та комбіноване лікування грибкових максилітів з полікістозними змінами слизової оболонки носа. Матеріали науково-практичної конференції оториноларингологів України «Сучасні технології діагностики та лікування в оториноларингології» 1-3 жовтня 2023, Львів. – С. 13

5. Решетняк ІС, Безега МІ. Кісти грибкової етіології, як особливий вид полікістозних змін слизової оболонки приносних пазух. Матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених «Медицина наука 2023». – 1 грудня 2023, Полтава. – С. 58-60.

РОЗДІЛ 5. МОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ВЕРХНЬОЩЕЛЕПНИХ ПАЗУХ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ВЕРХНЬОЩЕЛЕПНОМУ СИНУСИТІ

Для глибокого розуміння суті патологічних процесів, що відбуваються на слизовій оболонці верхньощелепних пазух, нами було проведено морфологічне дослідження слизової оболонки синусів в ділянках, не уражених патологічним процесом і в ділянках, що зазнали патологічних змін. Проведено порівняльний аналіз морфологічних ознак в нормі та при патології, вивчено особливості порушення бар'єрної функції слизової оболонки на різних її рівнях. Ці дані можуть бути використаними для теоретичного обґрунтування можливості перебігу патологічного процесу, його клінічних проявів в межах верхніх дихальних шляхів та допомогти в розробці етіологічно та патогенетично обґрунтованої лікувальної тактики.

Отже, даній розділ вміщує підрозділи, що дають морфологічну оцінку стану слизової оболонки ВЩС в нормі та при патологічних змінах із застосуванням методів традиційного морфологічного дослідження та імуногістохімічних морфологічних методик.

5.1. Морфофункціональна характеристика структурних компонентів слизової оболонки верхньощелепних пазух не уражених патологічними змінами

Нормальне функціонування верхньощелепних пазух значною мірою визначається морфофункціональним станом їх слизової оболонки, яка забезпечує МЦК, бар'єрний захист, імунну реактивність та підтримання гомеостазу місцевого мікрооточення. Будь-які тривалі запальні або дисрегуляторні впливи в цій анатомічній зоні призводять не лише до клінічно маніфестних порушень носового дихання та дренажу пазух, а й до глибоких структурних перебудов слизової оболонки. У цьому контексті полікістозні зміни слизової оболонки верхньощелепних пазух посідають особливе місце, оскільки поєднують прояви хронічного запалення, порушення секреції та екскреції слизу,

зміни мікроциркуляції й тканинної реактивності, а також формування кістоподібних утворень різного генезу. Вказаний патологічний стан має значну медико-соціальну вагомість через тенденцію до рецидивування, тривалість перебігу та потенційний вплив на якість життя пацієнтів, а також через складність вибору оптимальної тактики лікування.

Полікістозні зміни у верхньощелепних пазухах, на нашу думку, слід розглядати, як результат багатофакторного патогенетичного процесу, у якому поєднуються місцеві й системні механізми. Серед них ключову роль відіграють персистуюче запалення, дисбаланс місцевої імунної відповіді, зміни реологічних властивостей секрету, порушення мукоциліарного транспорту, а також функціональні розлади комплексу епітеліальна-кісткова тканини, що обмежують вентиляцію та фізіологічний дренаж. Хронічна гіпоксія слизової оболонки, повторні епізоди набряку й мікроциркуляторні розлади створюють умови для формування стійких морфологічних змін — від реактивної гіперплазії епітелію та ремоделювання базальної мембрани до фіброзу, ангиогенезу й перебудови залозистого апарату. Отже, полікістозні зміни не є ізольованим феноменом, а відображають тривале порушення регуляції тканинної відповіді на ушкодження.

Ремоделювання слизової оболонки верхньощелепних пазух охоплює сукупність закономірних морфологічних перетворень її структурних компонентів у відповідь на тривалий патологічний вплив. Ці перетворення реалізуються на рівні покривного епітелію (дистрофічні зміни, метаплазія, порушення війчастого апарату, зміна співвідношення келихоподібних клітин і війчастих епітеліоцитів), базальної мембрани (потовщення, гіалінізація, фрагментація), власної пластинки слизової (набряк, колагенізація, фіброз, зміни клітинного складу інфільтрату), мікросудинного русла (венозна повнокровність, стаз, підвищення проникності, неоангіогенез) та залозистих структур (гіперсекреторні зміни, кістозне розширення проток, реактивна гіперплазія або виснаження).

Утворення кістоподібних порожнин і полікістозний характер ураження нерідко пов'язують із дискоординацією секреції та відтоку слизу, функціональною обструкцією вивідних проток, а також із змінами стромы, що підтримують персистування патологічного процесу. Внаслідок цього формується замкнене патогенетичне коло: запалення й набряк погіршують дренаж, порушений дренаж підтримує інфекційно-запальну активність, а тривала активність запалення закріплює структурну перебудову тканини.

Особливої уваги, на нашу думку, заслуговує взаємозв'язок між процесами ремоделювання структурних компонентів та функціональною неспроможністю слизової оболонки в цілому. Перебудова епітеліального шару та порушення мукоциліарного кліренсу, на нашу думку, можуть сприяти затримці секрету, зміні мікробіоти та тривалій антигенній стимуляції. Зі свого боку, зміни стромы, а саме: набряк, фіброз, ремоделювання колагенових волокон, периваскулярні та перипротокові інфільтрати, можуть знижувати пластичність епітеліального вистелення, погіршувати трофіку та формувати морфологічний субстрат для рецидивуючого перебігу.

Мікроциркуляторні порушення та підвищення судинної проникності можуть підтримувати процеси ексудації і набряку, тоді як неоангіогенез і структурна перебудова мікросудин можуть сприяти стабілізації хронічного запального стану слизової оболонки верхньощелепних пазух в цілому. Зміни залозистого апарату, включно з кістозною трансформацією можуть відображати, як адаптаційні, так і дезадаптаційні процеси, що може варіювати залежно від тривалості захворювання, особливостей місцевого імунного статусу та супутніх чинників.

Попри значну кількість клінічних спостережень, морфологічна характеристика полікістозних змін слизової оболонки верхньощелепних пазух потребує подальшого поглиблення і детального вивчення, зокрема в аспекті комплексної оцінки ремоделювання її структурних компонентів.

Актуальним є детальний аналіз закономірностей перебудови покривного епітелію, стану базальної мембрани, вираженості стромальних змін, характеру клітинної інфільтрації, реакції мікросудинного русла та залозистих структур. Вивчення цих параметрів на мікроскопічному рівні створює підґрунтя для об'єктивізації тяжкості процесу, виділення морфологічних маркерів прогресування та кращого розуміння механізмів формування кістоподібних перетворень.

Водночас така інформація безперечно має практичну цінність, оскільки може сприяти удосконаленню діагностичних критеріїв, патогенетичному обґрунтуванню лікувальної тактики та оцінці ризиків рецидиву після оперативних втручань.

Таким чином, ремоделювання структурних компонентів слизової оболонки верхньощелепних пазух при полікістозних змінах є складним багаторівневим процесом, що відображає тривалу взаємодію запалення, порушення дренажу, мікроциркуляторних розладів та тканинної дисрегуляції. Комплексне морфологічне вивчення зазначених перебудов є необхідною передумовою для поглибленого розуміння патоморфогенезу полікістозу слизової оболонки верхньощелепних пазух та підвищення ефективності клінічного ведення пацієнтів з даною нозологією. У цьому зв'язку доцільним є акцент на морфофункціональній характеристиці слизової оболонки з використанням сучасних підходів до гістологічної оцінки, що дозволяють об'єктивно описати та інтерпретувати структурні прояви процесів ремоделювання.

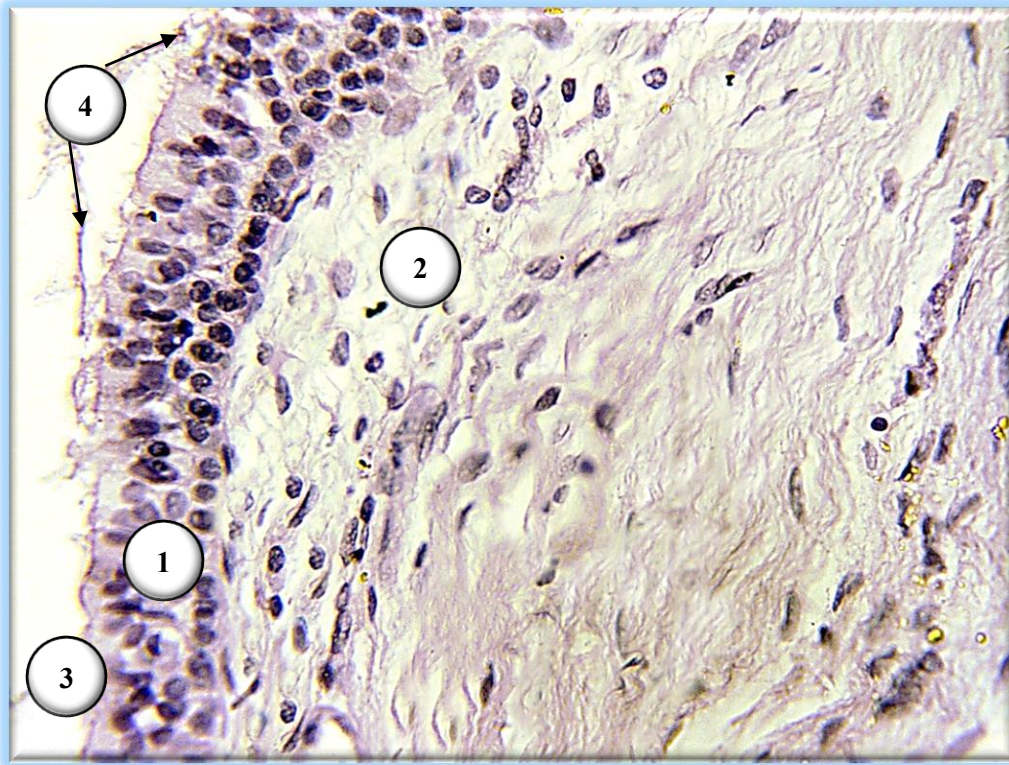
5.1.1. Морфологія ділянок слизової оболонки верхньощелепних пазух людини не уражених патологічними змінами

Після проведеного гістологічного і морфометричного дослідження нами встановлено, що неуражені патологічними змінами ділянки слизової оболонки верхньощелепної пазухи характеризуються збереженим респіраторним

епітелієм із добре розвиненим війчастим апаратом та помірною кількістю келихоподібних клітин, тонкою й рівномірною базальною мембраною, пухкою волокнистою стромою без ознак набряку та клітинної інфільтрації, адекватно організованим мікроциркуляторним руслом без явищ стазу та підслизовим залозистим компонентом без ознак обструкції та дезорганізації. Сукупність цих ознак відображає нормальну морфофункціональну організацію слизової оболонки, якої в цілому достатню для реалізації її бар'єрних, дренажних і секреторних функцій.

Нами гістологічно визначено, що слизова оболонка верхньощелепного синусу в нормі представлена респіраторним типом слизової, що морфологічно та функціонально пристосована до кондиціювання повітря, мукоциліарного кліренсу й підтримання місцевого бар'єрного та імунного гомеостазу. Її будова відповідає загальним закономірностям архітекtonіки слизової оболонки приносних пазух і характеризується чіткою пошаровою будовою, узгодженістю епітеліального покриву зі станом власної пластинки та адекватним крово- і лімфопостачанням.

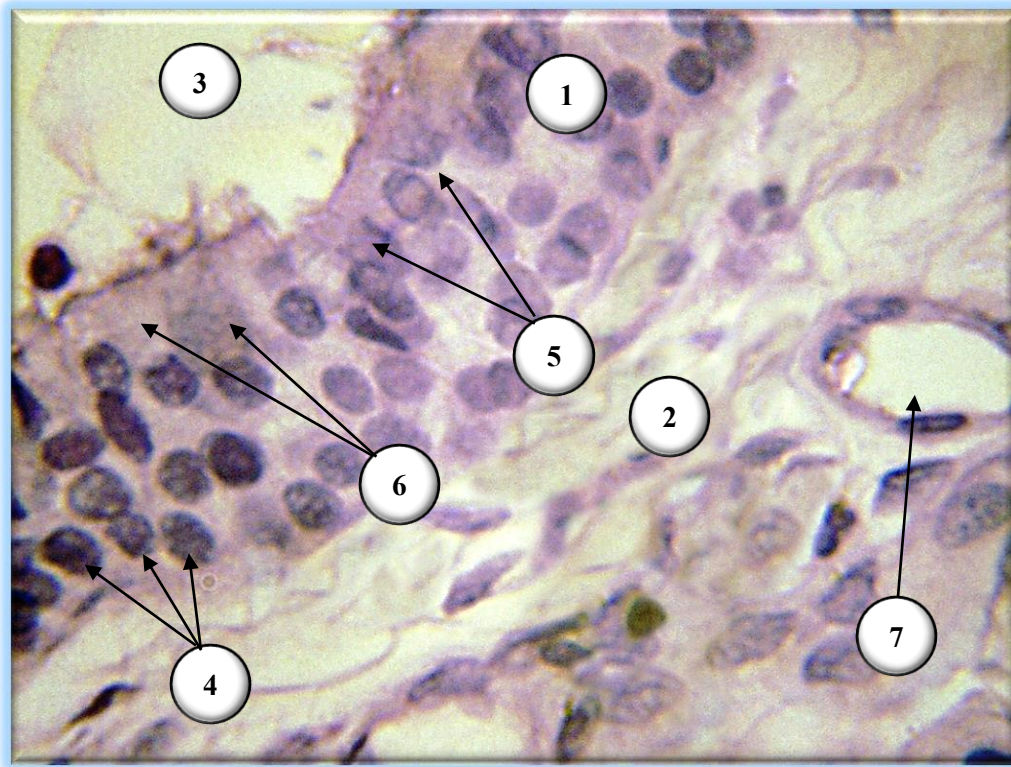
У неуражених ділянках слизової оболонки верхньощелепної пазухи її поверхня вкрита багаторядним (псевдобагатошаровим) війчастим циліндричним епітелієм респіраторного типу. У його складі переважають війчасті циліндричні клітини, на апікальній поверхні яких розташовані добре сформовані війки з чіткою орієнтацією, що, на нашу думку, забезпечує спрямований транспорт слизового секрету по слизовій оболонці. Між війчастими елементами визначаються келихоподібні клітини, кількість яких у фізіологічних умовах помірна (рис. 5.1).



Умовні позначки: 1 – слизова оболонка верхньощелепного синусу; 2 – підслизова основа слизової оболонки верхньощелепного синусу; 3 – порожнина верхньощелепного синусу; 4 – поверхневий слизовий покрив.

Рисунок 5.1. Загальна мікроскопічна організація слизової оболонки верхньощелепного синусу людини без патоморфологічних змін. Парафіновий зріз. Забарвлення: гематоксиліном і еозином. Збільшення: ок.:10; об.:40.

Келихоподібні клітини у складі слизової оболонки синтезують муцини та формують слизову плівку, необхідну для фіксації та евакуації сторонніх інгаляційних частинок, які потрапляють з повітрям при вдиху. Також, на гістологічних препаратах, візуалізуються базальні клітини, які локалізуються поруч з базальною мембраною та виконують функцію камбіальних елементів, підтримуючи регенерацію епітелію. Поодинокі візуалізуються нейроендокринні клітини дифузної ендокринної системи, що в цілому відображає складність трофічної та регуляторної взаємодії епітеліального пласта зі стромою (рис. 5.2).



Умовні позначки: 1 – слизова оболонка верхньощелепного синусу; 2 – підслизова основа слизової оболонки верхньощелепного синусу; 3 – порожнина верхньощелепного синусу; 4 – базальні епітеліоцити; 5 – келихоподібні клітини; 6 – вийчасті епітеліоцити; 7 – мікросудини елементів ГМЦР.

Рисунок 5.2. Клітинний склад слизової оболонки верхньощелепного синусу людини без патоморфологічних змін. Парафіновий зріз. Забарвлення: гематоксиліном і еозином. Збільшення: ок.:10; об.:100.

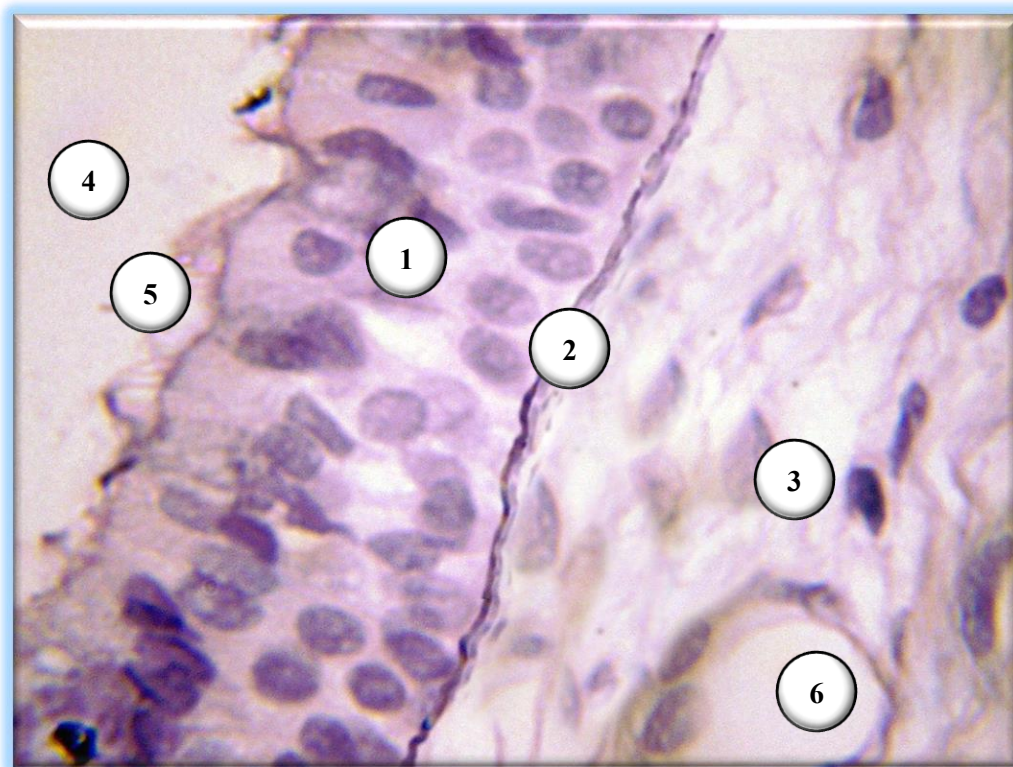
Епітеліальний шар у нормі зберігає відносну рівномірність товщини, без ознак вираженої гіперплазії, атрофії, метаплазії чи дистрофічних змін, а його загальний середня товщина складала $(42,22 \pm 0,21)$ мкм. Звертає на себе увагу, що міжклітинні контакти (зокрема щільні з'єднання) між епітеліоцитами забезпечують бар'єрну функцію, а поверхневий слизовий шар має характер тонкої, безперервної плівки без нашарувань детриту (рис. 5.3).



Умовні позначки: 1 – щільне цитотопографічне розташування епітеліоцитів слизової оболонки; 2 – підслизова основа слизової оболонки верхньощелепного синусу; 3 – порожнина верхньощелепного синусу; 4 – поверхневий слизовий шар; 5 – мікросудини елементів ГМЦР; 6 – волокнистий компонент сполучнотканинної основи.

Рисунок 5.3. Епітеліальний шар слизової оболонки верхньощелепного синусу людини без патоморфологічних змін. Парафіновий зріз. Забарвлення: гематоксиліном і еозином. Збільшення: ок.:10; об.:40.

Базальна мембрана в інтактних зонах є тонкою, рівномірною, без явищ потовщення, ущільнення філаментів чи фрагментації. Вона виконує опорну та бар'єрно-фільтраційну функції, забезпечує адгезію базальних і війчастих епітеліоцитів та келихоподібних клітин і бере участь у регуляції проліферації та диференціювання клітин епітелію. Її чіткі контури на гістологічних препаратах відображають збережену трофіку й відсутність патологічних процесів, а також безпосередньо вказує на нормальне функціонування слизової оболонки верхньощелепного синусу в цілому (рис. 5.4).



Умовні позначки: 1 – епітеліоцити у складі епітеліального пласту слизової оболонки; 2 – базальна мембрана; 3 – підслизова основа слизової оболонки верхньощелепного синусу; 4 – порожнина верхньощелепного синусу; 5 – поверхневий слизовий шар; 6 – просвіт мікросудини елементів ГМЦР.

Рисунок 5.4. Епітеліальний шар слизової оболонки верхньощелепного синусу людини без патоморфологічних змін. Парафіновий зріз. Забарвлення: гематоксиліном і еозином. Збільшення: ок.:10; об.:100.

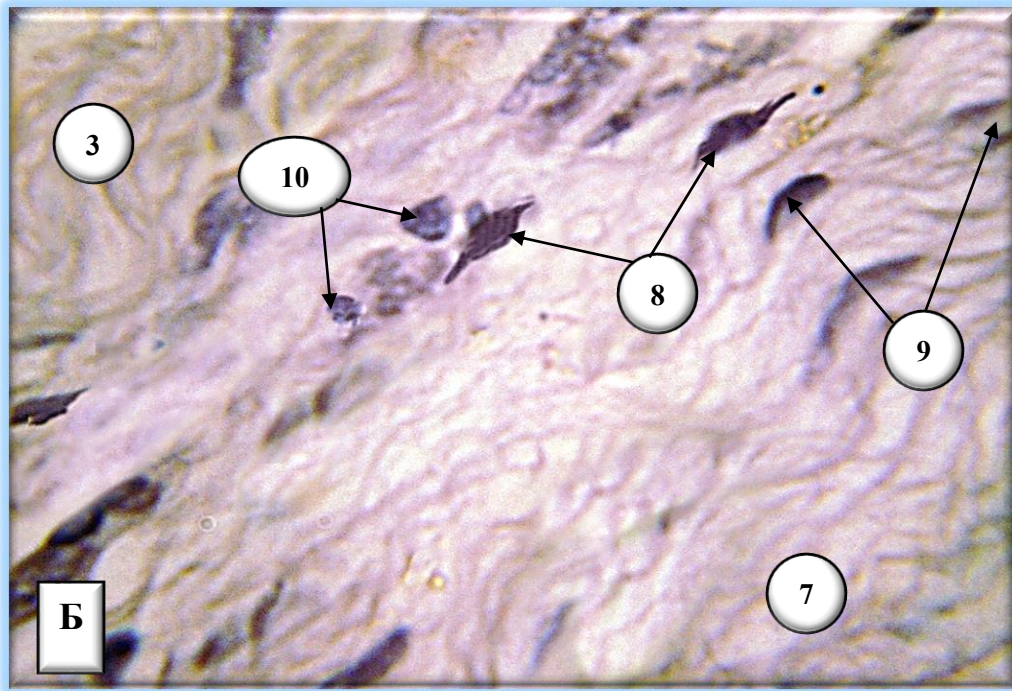
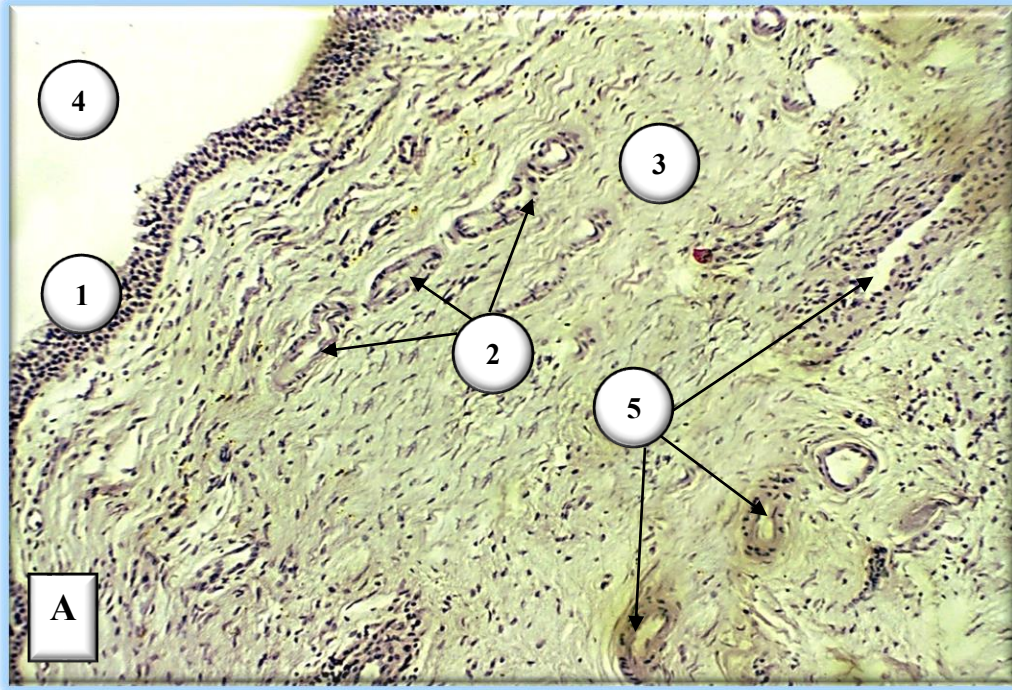
Післизова основа слизової оболонки верхньощелепного синусу представлена пухкою волокнистою сполучною тканиною з помірною кількістю колагенових та еластичних волокон, що утворюють тонку сітку й забезпечують еластичність слизової оболонки [313].

Клітинний склад власної пластинки у фізіологічних умовах характеризується невеликою кількістю фібробластів, поодинокими макрофагами та лімфоцитами. Звертає на себе увагу, що на гістологічних препаратах відсутні щільні лейкоцитарні інфільтрати, периваскулярний набряк

навколо мікросудин, виражений набряк чи ознаки фіброзу волокнистого компоненту. Міжклітинна речовина має помірну гідратацію, а просторові співвідношення між волокнистими структурами та основною речовиною не порушені (рис. 5.5 А, Б). Звертає на себе увагу, що підслизова основа слизової оболонки верхньощелепної пазухи містить розгалужену гемомікроциркуляторне русло, яке забезпечує трофіку покривного епітелію (переважно багаторядного війчастого), залозистих структур і стромальних елементів. Судинне русло організоване за типовим для респіраторної слизової принципом: артеріоли формують резистивний відділ, капілярні мережі обмінний, венули ємнісний та дренажний, із виразною участю в регуляції тканинного гомеостазу.

Артеріоли локалізуються переважно в глибших відділах власної пластинки та підслизової основи, проходять паралельно поверхні слизової, утворюючи резистивну мереживну сітку й даючи висхідні гілки до поверхневих капілярних сплеть. Їхня стінка має чітку тришарову організацію.

Інтима представлена суцільним шаром ендотеліоцитів на базальній мембрані, а ендотелій на гістологічних препаратах слизової оболонки без патологічних змін візуалізувався без ознак десквамації чи вакуолізації.



Примітка: опис і позначення рисунків на наступній сторінці.

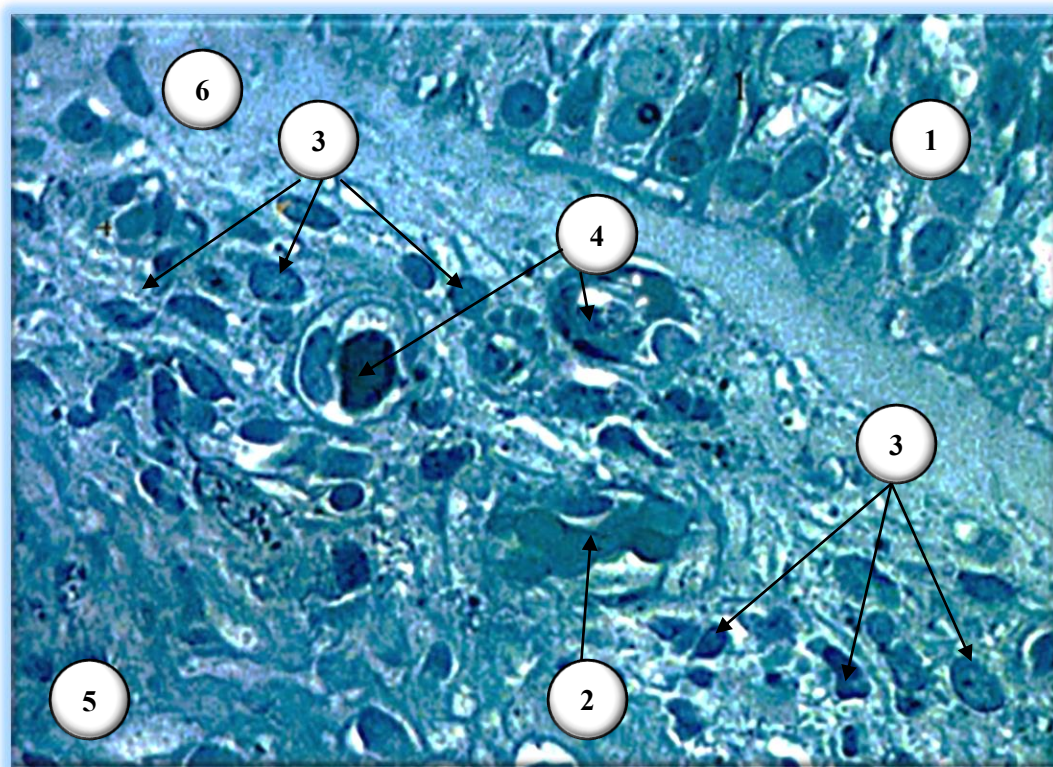
Умовні позначки: 1 – епітеліальний пласт слизової оболонки; 2 – вивідні протоки залоз; 3 – підслизова основа слизової оболонки верхньощелепного синусу; 4 – порожнина верхньощелепного синусу; 5 – поверхневий слизовий шар; 6 – мікросудини елементів ГМЦР; 7 – волокнистий компонент сполучнотканинної основи слизової оболонки; 8 – макрофаги у сполучнотканинній основі; 9 – фібробласти серед волокнистого компоненту сполучнотканинної основи; 10 – лімфоцити; .

Рисунок 5.5 А, Б – Мікроскопічна будова підслизової основи слизової оболонки верхньощелепного синусу людини без патоморфологічних змін. Парафіновий зріз. Забарвлення: гематоксиліном і еозином. Збільшення: А – ок.:10; об.:10; Б – ок.:10; об.:100.

Медія сформована 1-2 (інколи 3) шарами циркулярно орієнтованих гладком'язових клітин, що визначає здатність артеріол до вазомоторних реакцій.

Адвентиція візуалізувалась у вигляді тонкої смужки, була побудована з пухкої волокнистої сполучної тканини, містила колагенові й еластичні волокна та поодинокі стромальні клітинні елементи.

Просвіт артеріол, як правило, візуалізувався округлим або помірно звивистий в залежності від їх тону, без стазу чи агрегації формених елементів крові (рис. 5.6).



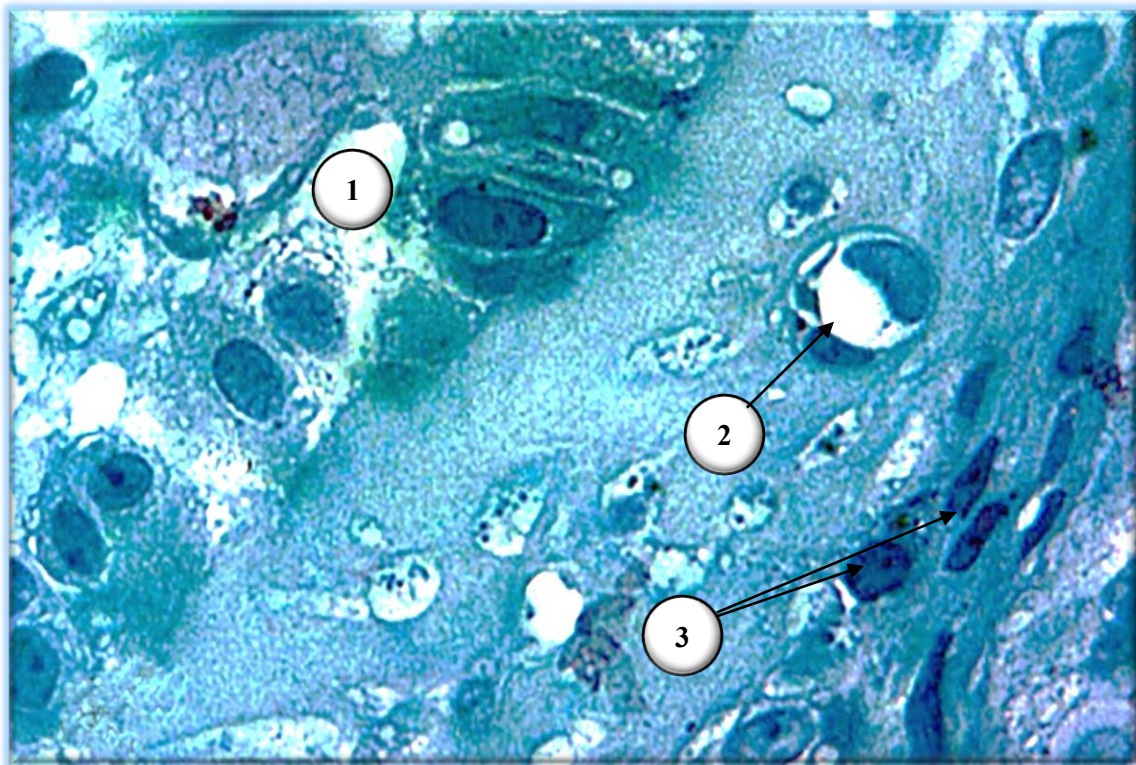
Умовні позначки: 1 – епітеліальний пласт; 2 – артеріола у підслизовій основі; 3 – імуннокомпетентні клітини у складі підслизової основи верхньощелепного синусу; 4 – елементи ГМЦР; 5 – сполучнотканинна основа; 6 – оксифільна смужка.

Рисунок 5.6 – Елементи гемомікроциркуляторного русла та його мікрооточення у підслизовій основі слизової оболонки верхньощелепного синусу людини без патоморфологічних змін. Напівтонкий епоксидний зріз. Забарвлення: метиленовий синій. Зб.: ок.:10; об.:40.

При морфометричному дослідженні встановлено, що середній загальний діаметр артеріол підслизової основи верхньощелепного синусу без патологічних змін, як мікросудин резистивної ланки, становили з правої пазухи ($11,04 \pm 0,36$) мкм, а з лівої ($10,87 \pm 0,24$) мкм.

Капілярне русло слизової оболонки характеризується високою щільністю й формує кілька взаємопов'язаних сплетень: поверхневе, під базальною мембраною епітеліального шару, та глибоке, в ділянці залоз і сполучнотканинної стромі. При аналізі гістологічних препаратів нами встановлено, що переважають соматичні (неперервні) капіляри з тонкою капілярною стінкою, утвореною ендотелієм із

щільними міжклітинними контактами, базальною мембраною без перерв і потовщень та перицитами, які прилягають до зовнішньої поверхні ендотелію й беруть участь у стабілізації судинної стінки та регуляції мікрогемодинаміки. Капіляри переважно дрібного калібру, з рівномірним кровонаповненням. На гістологічних препаратах слизової оболонки верхньощелепного синусу без патологічних змін нами не виявлені процеси плазморагії, діapedезних крововиливів чи периваскулярного набряку (рис. 5.7).



Умовні позначки: 1 – епітеліальний пласт; 2 – капіляр у підслизовій основі; 3 – імуннокомпетентні клітини у складі підслизової основи верхньощелепного синусу.

Рисунок 5.7 – Елементи гемомікроциркуляторного русла та його мікрооточення у підслизовій основі слизової оболонки верхньощелепного синусу людини без патоморфологічних змін. Напівтонкий епоксидний зріз. Забарвлення: толуїдиновий синій. Зб.: ок.:10; об.:100.

Просторова організація капілярів забезпечує коротку дифузійну відстань між кров'ю та епітеліальними і залозистими клітинами, що є морфологічною

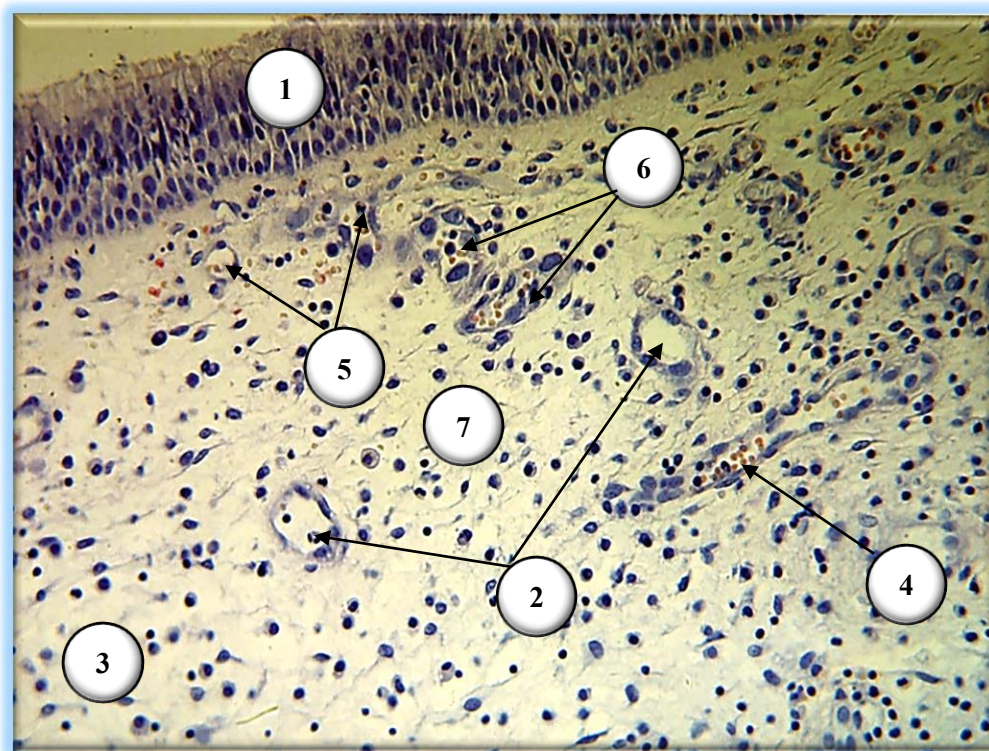
основою адекватного газо- та метаболічного обміну. При морфометричному дослідження встановлено, що середній загальний діаметр капілярів, розташованих у підслизовій основі верхньощелепного синусу без патологічних змін, як мікросудин обмінної ланки, становили з правої пазухи ($4,84 \pm 0,04$) мкм, а з лівої ($4,78 \pm 0,12$) мкм.

Посткапілярні венули розташовані, як у поверхневих відділах власної пластинки, так і в підслизовій основі. Вони формують венулярні сплетення, які забезпечують відтік крові та участь у регуляції тканинної гідратації. Морфологічно венули мали відносно ширший і нерівномірний просвіт порівняно з артеріолами, тонку мікросудинну стінку, де домінує інтима (ендотелій на базальній мембрані) та слабо розвинена медія з поодинокими гладком'язовими клітинами та адвентицію побудованою з пухкої сполучної тканини, часто більш виражену, ніж медія. На гістологічних препаратах слизової оболонки верхньощелепного синусу без патологічних змін нами встановлено, що ендотелій венул збережений, без ознак ушкодження, периваскулярна строма без лейкоцитарної інфільтрації та без явищ фібриноїдних змін (рис. 5.8).

На гістологічних препаратах нами визначено, що венули можуть містити помірну кількість еритроцитів у просвіті без ознак стазу. При морфометричному дослідження встановлено, що середній загальний діаметр венул, розташованих у підслизовій основі верхньощелепного синусу без патологічних змін, як мікросудин ємнісної ланки, становили з правої пазухи ($7,68 \pm 0,09$) мкм, а з лівої ($7,62 \pm 0,08$) мкм.

Таким чином у підслизовій основі верхньощелепного синусу без патологічних змін мікросудини слизової оболонки верхньощелепної пазухи демонструють ознаки структурної цілісності, а саме: збережений ендотелій, неперервна базальна мембрана капілярів, помірний розвиток гладком'язового шару артеріол та тонкостінність венулярного відділу. Така будова забезпечує фізіологічну регуляцію кровотоку, стабільність бар'єрної функції судинної

стілки, трофіку епітелію та залоз, а також ефективний венозний дренаж без ознак внутрішньосудинних та позасудинних розладів мікроциркуляції.



Умовні позначки: 1 – епітеліальний пласт слизової оболонки; 2 – вивідні протоки залоз; 3 – підслизова основа слизової оболонки верхньощелепного синусу; 4 – мікросудини ємнісної ланки; 5 – мікросудини обмінної ланки; 6 – мікросудини резистивної ланки; 7 – волокнистий компонент сполучнотканинної основи слизової оболонки.

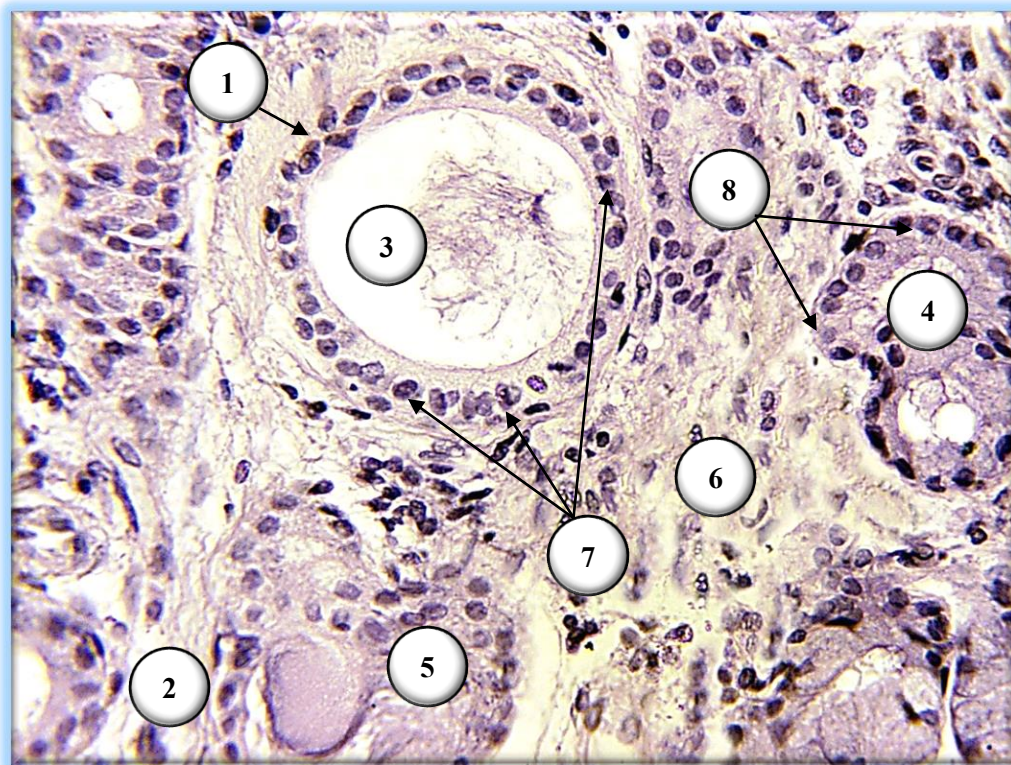
Рисунок 5.8 – Елементи гемомікроциркуляторного русла та його мікрооточення у підслизовій основі слизової оболонки верхньощелепного синусу людини без патоморфологічних змін. Парафіновий зріз. Забарвлення: гематоксиліном і еозином. Збільшення: ок.:10; об.:40.

Залозистий компонент слизової оболонки верхньощелепної пазухи без патологічних змін представлений серомукозними, трубчасто-альвеолярними залозами респіраторного типу, що є морфологічною основою для фізіологічних процесів зволоження поверхневих відділів слизової оболонки

верхньощелепного синусу, підтримання мукоциліарного кліренсу та бар'єрного захисту.

Нами, на гістологічних препаратах встановлено, що основна маса залоз локалізується у власній пластинці слизової оболонки та, більш виражено, у підслизовій основі, де вони розміщуються групами, або у вигляді розсіяних елементів між пучками колагенових волокон, елементами мікроциркуляторного русла та нервовими закінченнями (рис. 5.9).

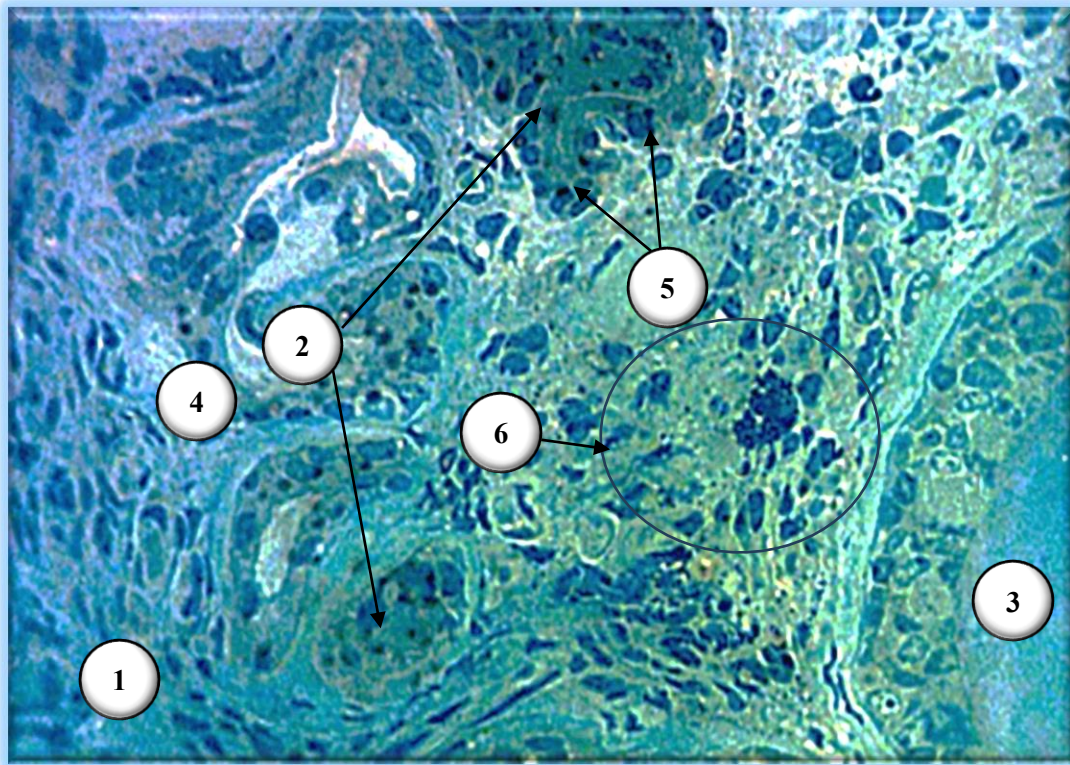
Кінцеві відділи залоз у слизовій оболонці верхньощелепного синусу без патологічних змін формують ацинарно-тубулярні структури з добре окресленою базальною мембраною. Залежно від переважання типу секреторних клітин ми морфологічно візуалізували слизові (мукозні) кінцеві відділи, вистелені призматичними або кубічними епітеліоцитами зі світлою, фізіологічно вакуалізованою цитоплазмою внаслідок накопичення муцинів, сплюсненим базально розташованим ядром і чіткими плазмолемними контурами (рис. 5.10).



Умовні позначки: 1 – вивідні протоки залоз; 2 – підслизова основа слизової оболонки верхньощелепного синусу; 3 – просвіт вивідної протоки з секреторним вмістом; 4 – кінцеві відділи серозної залози; 5 – кінцеві відділи

мукозної залози; 6 – клітини і волокна сполучнотканинної основи слизової оболонки; 7 – епітеліоцити вивідних протоків залоз; 8 – епітеліоцити кінцевих секреторних відділів.

Рисунок 5.9 – Залозистий компонент слизової оболонки верхньощелепної пазухи без патологічних. Парафіновий зріз. Забарвлення: гематоксиліном і еозином. Збільшення: ок.:10; об.:40.



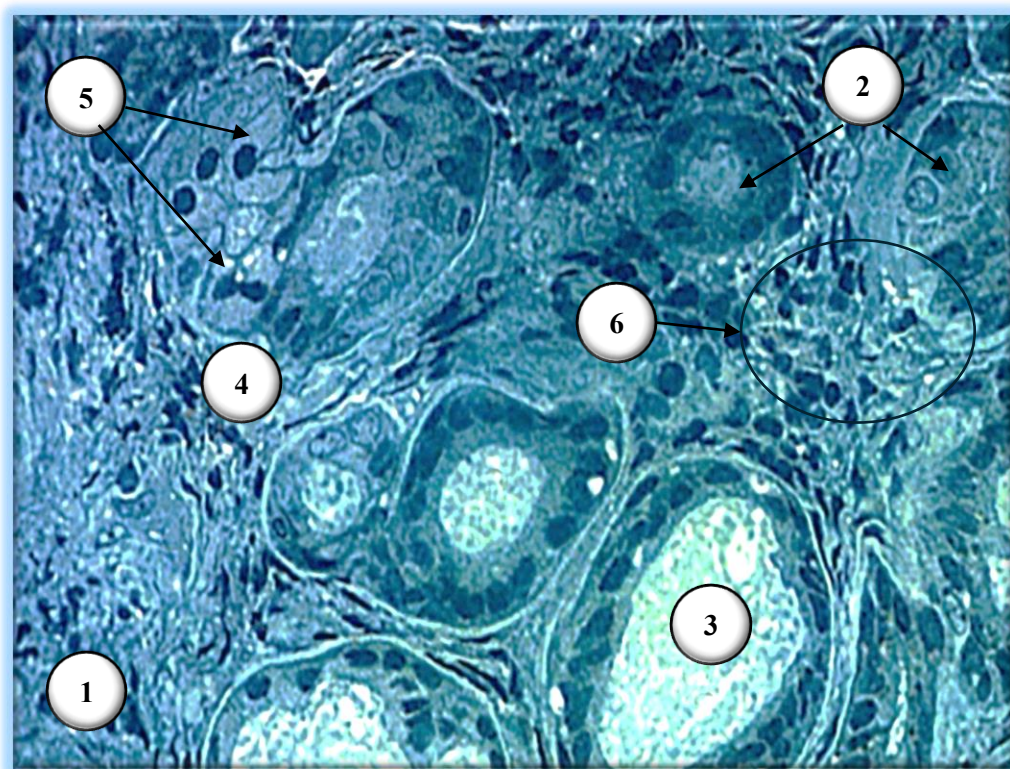
Умовні позначки: 1 – сполучнотканинна основа слизової оболонки верхньощелепного синусу; 2 – слизові кінцеві відділи; 3 – вивідна протока мукозної залози; 4 – клітини і волокна сполучнотканинної основи слизової оболонки; 5 – епітеліоцити мукозних секреторних відділів; 6 – імунокомпетентні клітини у стормі залози.

Рисунок 5.10 – Елементи мукозного секретотворення і секретовиведення та його мікрооточення у підслизовій основі слизової оболонки верхньощелепного синусу людини без патоморфологічних змін. Напівтонкий епоксидний зріз. Забарвлення: толуїдиновий синій.

Зб.: ок.:10; об.:100.

При морфометричному дослідженні встановлено, що середній загальний діаметр мукозних кінцевих відділів, розташованих у підслизовій основі верхньощелепного синусу без патологічних змін становили з правої пазухи ($27,42 \pm 2,04$) мкм, а з лівої ($28,66 \pm 3,02$) мкм.

Серозні відділи слизової оболонки верхньощелепного синусу, утворені пірамідальними форми сероцитами з більш базофільною, зернистою цитоплазмою, округлим базально розташованим ядром, вузьким просвітом і тенденцією до компактної архітекτονіки (рис. 5.11).



Умовні позначки: 1 – сполучнотканинна основа слизової оболонки верхньощелепного синусу; 2 – білкові кінцеві відділи; 3 – вивідна протока серозної залози; 4 – клітини і волокна сполучнотканинної основи слизової оболонки; 5 – епітеліоцити серозних секреторних відділів; 6 – імунокомпетентні клітини у стормі залози.

Рисунок 5.11 – Елементи мукозного секретоутворення і секретовиведення та його мікрооточення у підслизовій основі слизової оболонки верхньощелепного синусу людини без патоморфологічних змін. Напівтонкий епоксидний зріз. Забарвлення: толуїдиновий синій. Зб.: ок.:10; об.:100.

При морфометричному дослідженні встановлено, що середній загальний діаметр серозних кінцевих відділів, розташованих у підслизовій основі верхньощелепного синусу без патологічних змін становили з правої пазухи ($21,48 \pm 1,86$) мкм, а з лівої ($20,12 \pm 2,04$) мкм.

На гістологічних препаратах нами також візуалізовані і змішані кінцеві відділи, але їх частка була не значною. У змішаних залозах візуалізувалось поєднання обох компонентів із формуванням серозних півмісяців на периферії слизових кінцевих відділів, що відображає функціональну взаємодію білкового та слизового секрету.

Слід зазначити, що достовірної статистичної різниці при $p < 0,05$, між морфометричними показниками структурних компонентів слизових оболонок не уражених патологічним процесом лівої і правої верхньощелепних пазух, а саме середнього загального діаметру артеріол, капілярів, венул, середнього діаметру мукозних і серозних кінцевих відділів, середньої товщини епітеліального пласту не встановлено.

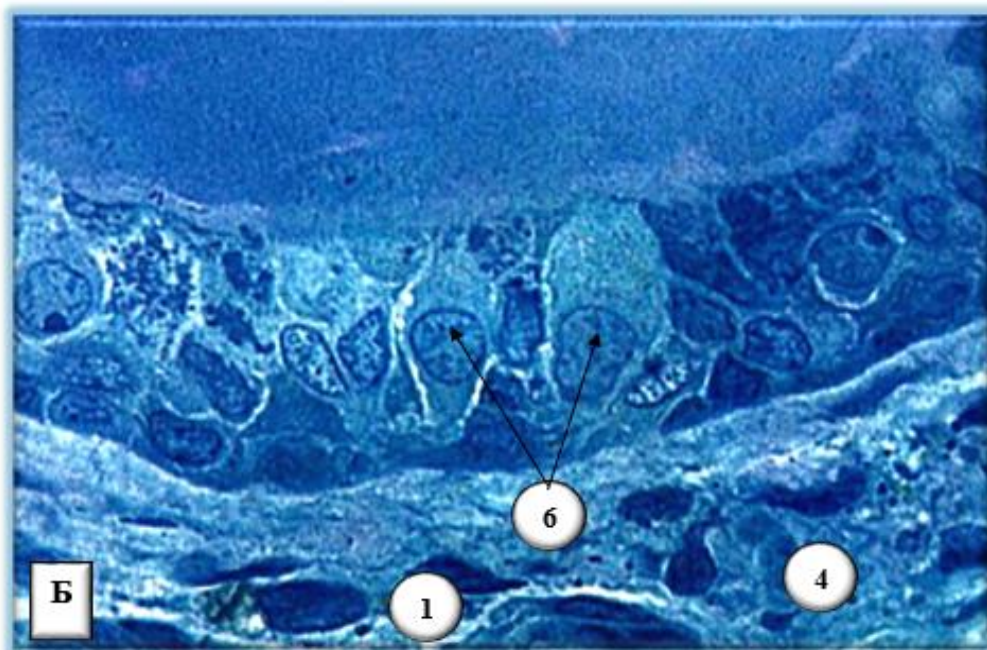
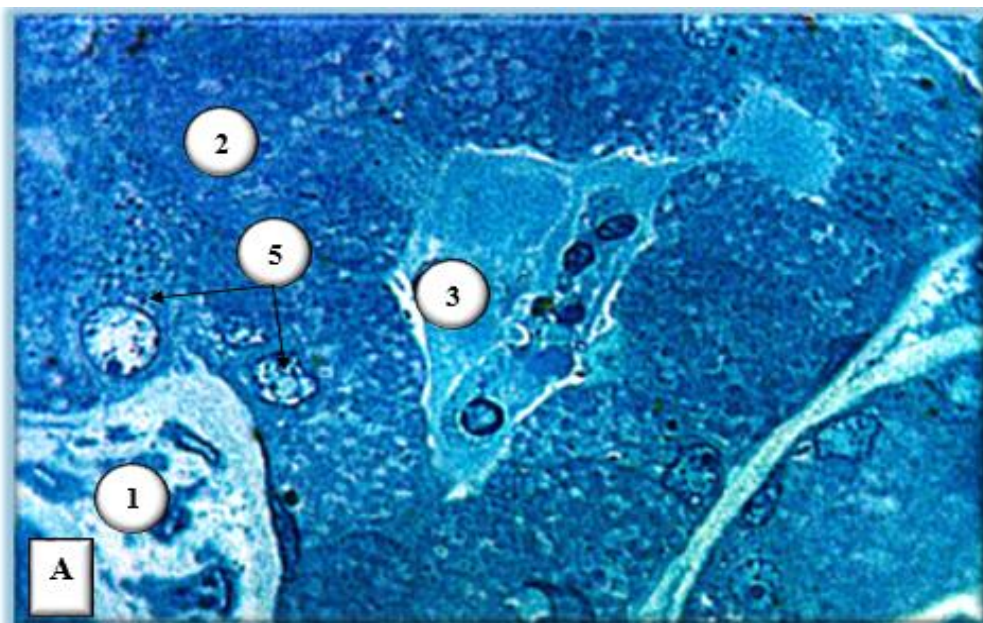
Протокова система залозистого компоненту слизової оболонки верхньощелепних пазух на гістологічних препаратах візуалізувалась як комплекс, який мав послідовну організацію.

Вставні, найдрібніші протоки були короткими, вистелені низьким кубічним епітелієм. Гістологічно вони брали початок від кінцевих відділів і забезпечували транспорт первинного секрету, який синтезують кінцеві секреторні відділи різних типів.

Внутрішньочасточкові, або міжчасточкові протоки на гістологічних препаратах візуалізувались з двошаровим кубічним або низькопризматичним епітелієм, більш вираженою власною пластинкою протоки та ширшим просвітом.

Головні вивідні протоки, що відкривались на поверхню слизової, були побудовані з епітелія, який вже був багаторядним призматичним, подібним до покривного респіраторного, інколи з поодинокими келихоподібними клітинами.

Гістотопографічно встановлено, що протоки проходять крізь власну пластинку та відкривались у поверхневий шар підепітеліальної сполучної тканини. Також встановлено, що у слизовій оболонці не ураженою патологічним процесом просвіти проток не деформовані, без застійного вмісту, а епітеліоцити проток були морфологічно збереженими, без десквамації та реактивної проліферації (рис. 5.12 А, Б).



Примітка: опис і позначення рисунків на наступній сторінці.

Умовні позначки: 1 – сполучнотканинна основа слизової оболонки верхньощелепного синусу; 2 – кінцеві секреторні відділи; 3 – міжчасточкова протока залози; 4 – клітини і волокна сполучнотканинної основи слизової оболонки; 5 – епітеліоцити серозних секреторних відділів; 6 – келихоподібні клітини головних вивідних протоків.

Рисунок 5.12 – Елементи мукозного секретотворення і секретовиведення та його мікрооточення у підслизовій основі слизової оболонки верхньощелепного синусу людини без патоморфологічних змін (А – міжчасточкова протока; Б – головна протока). Напівтонкий епоксидний зріз. Забарвлення: толуїдиновий синій. Зб.: ок.:10; об.:100.

Паралельно з цим нами встановлено, що на периферії кінцевих секреторних відділів та частини проток візуалізуються міоепітеліальні клітини, або клітини-«кошки», які щільно прилягають до базальної мембрани і виконують скоротливу функцію, сприяючи евакуації секрету та підтриманню форми структурних елементів залозистого компоненту. Строма залоз представлена пухкою волокнистою сполучною тканиною з помірною кількістю фібробластів, поодиноких імунокомпетентних клітин, а також щільною мережею капілярів і венул, що забезпечує адекватну трофіку секреторного апарату.

Нами визначено, що залозистий компонент слизової оболонки верхньощелепного синусу не ураженою патологічними змінами демонстрував помірний ступінь секреторного наповнення без ознак дистрофії, атрофії чи гіперплазії, а їх структурна організація була збереженою, базальні мембрани чіткі, перидуктальна строма без фіброзних змін і без запального інфільтрату. Така будова відповідає фізіологічному режиму секреції, необхідному для формування оптимальних реологічних властивостей слизу та підтримання мукоциліарного транспорту в межах верхньощелепних пазух.

Висновки по підрозділу 5.1.1.

1. Встановлено, що слизова оболонка верхньощелепних пазух у ділянках без патоморфологічних змін має збережену морфофункціональну організацію респіраторного типу, яка забезпечує бар'єрну, секреторну та мукоциліарну функції.

2. Доведено, що покривний епітелій інтактних ділянок представлений багаторядним війчастим циліндричним епітелієм із добре сформованим війчастим апаратом, помірною кількістю келихоподібних клітин, збереженими базальними клітинами без ознак дистрофії, метаплазії, атрофії чи гіперплазії.

3. Встановлено, що середня товщина епітеліального пласта в неуражених ділянках становить $(42,22 \pm 0,21)$ мкм, що характеризує структурну стабільність епітеліального покриву та його відповідність фізіологічному стану.

4. Обґрунтовано, що базальна мембрана в інтактній слизовій оболонці є тонкою, рівномірною, без потовщення, фрагментації та ознак дезорганізації, що свідчить про збереження опорно-бар'єрних і трофічних взаємозв'язків між епітелієм та стромою.

5. Встановлено, що підслизова основа слизової оболонки представлена пухкою волокнистою сполучною тканиною з добре розвинутим волокнистим компонентом і клітинних елементів, без вираженого набряку, фіброзу та запальної інфільтрації, що відповідає фізіологічному рівню тканинної гідратації та реактивності.

6. Доведено, що гемомікроциркуляторне русло інтактною слизової оболонки характеризується структурною цілісністю всіх ланок (артеріолярної, капілярної, венулярної), збереженим ендотелієм, відсутністю стазу, плазморагії, діapedезних крововиливів і периваскулярного набряку, що забезпечує адекватну трофіку тканин і стабільність мікроциркуляції.

7. Встановлено, що морфометричні параметри мікросудин у неураженій слизовій оболонці мають стабільні значення: середній діаметр артеріол становить $(11,04 \pm 0,36)$ мкм (права пазуха) і $(10,87 \pm 0,24)$ мкм (ліва),

капілярів ($4,84 \pm 0,04$) мкм і ($4,78 \pm 0,12$) мкм, венул ($7,68 \pm 0,09$) мкм і ($7,62 \pm 0,08$) мкм відповідно.

8. Встановлено, що залозистий компонент слизової оболонки верхньощелепної пазухи без патологічних змін представлений серомукозними трубчасто-альвеолярними залозами з морфологічно збереженими кінцевими секреторними відділами та протоковою системою, без ознак обструкції, застою секрету, десквамації чи реактивної проліферації епітелію проток.

9. Доведено, що морфометричні показники секреторних відділів залоз у нормі відповідають фізіологічному режиму секреції: середній діаметр мукозних кінцевих відділів становить ($27,42 \pm 2,04$) мкм (права) і ($28,66 \pm 3,02$) мкм (ліва), серозних ($21,48 \pm 1,86$) мкм і ($20,12 \pm 2,04$) мкм відповідно.

10. Обґрунтовано, що відсутність статистично достовірних відмінностей ($p < 0,05$) між морфометричними показниками правої та лівої верхньощелепних пазух у неуражених ділянках дозволяє розглядати отримані параметри як референтну морфометричну основу для подальшого порівняльного аналізу при полікістозних змінах слизової оболонки.

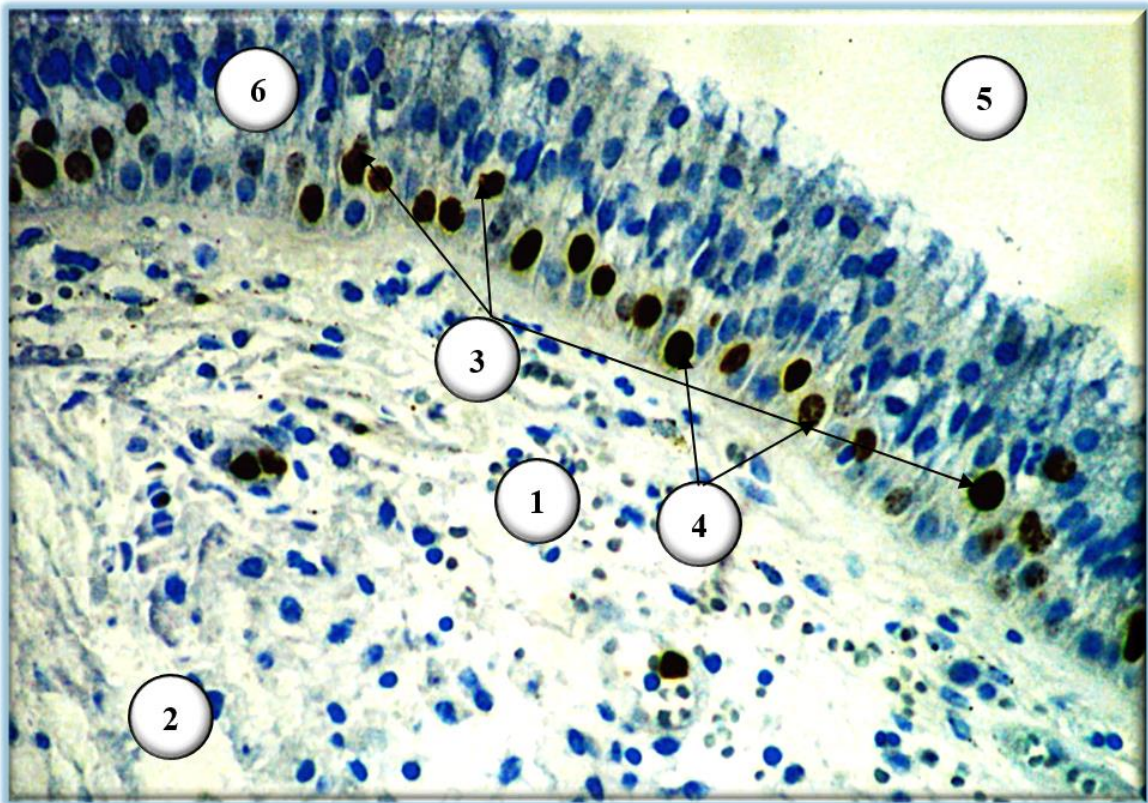
5.1.2. Імуногістохімічна характеристика структурних компонентів слизової оболонки верхньощелепних пазух людини не уражених патологічними змінами

Проведене нами імуногістохімічне дослідження слизової оболонки верхньощелепних пазух людини без патоморфологічних ознак ураження дозволяє об'єктивізувати клітинний склад, проліферативну активність, імунну компетентність та стан мікроциркуляторного русла, а також встановити просторові взаємозв'язки між епітеліальним, стромальним, судинним і лімфоїдним компонентами. У комплексі маркерів Ki-67, CD68, CD20, CD3 та CD34 відображаються ключові морфофункціональні ланки тканинного гомеостазу: регенераторний потенціал епітелію, наявність резидентних клітин мононуклеарно-фагоцитарної системи, базовий рівень Т- і В-клітинного

імунного нагляду та структурна організація кровоносних судин мікроциркуляторного русла.

У неуразеній слизовій оболонці верхньощелепної пазухи імуногістохімічна картина має впорядкований, топографічно закономірний характер і відповідає фізіологічному стану респіраторної слизової. Розподіл позитивно маркованих клітин є нерівномірним, але функціонально доцільним: максимальна клітинна насиченість визначається в ділянках епітеліально-стромальної взаємодії, периваскулярних нішах та у підепітеліальній сполучнотканинній основі, що зумовлено потребою підтримання бар'єрної функції, локальної імунної реактивності та трофіки тканин.

Гістоцитотопографія Ki-67-позитивних клітин у слизовій оболонці верхньощелепної пазухи неуразеною патологічним процесом характеризується переважною локалізацією імунопозитивних ядер у базальному та частково парабазальному шарах покривного багаторядного війчастого епітелію. Таке розміщення відповідає фізіологічній зоні клітинного оновлення, де розташовані камбіальні та проліферативно активні клітини, що забезпечують безперервне відновлення епітеліального покриву. Окремі Ki-67-позитивні клітини можуть визначатися у стромі, переважно серед клітин фібробластичного ряду, однак їх кількість у неуразеній слизовій оболонці є незначною і не свідчить про активний запальний або репаративний процес (рис. 5.13).



Умовні позначки: 1 – слизова оболонка верхньощелепного синусу; 2 – сполучнотканинна основа; 3 – Ki67- позитивні структури (ядерна реакція епітеліоцитів базального шару); 4 – Ki67- позитивні структури (ядерна реакція епітеліоцитів парабазального шару); 5 – просвіт верхньощелепного синусу; 6 – епітеліальний пласт.

Рисунок 5.13 – Розподіл Ki67-імунореактивних структур слизової оболонки верхньощелепного синусу людини без патоморфологічних змін. Парафіновий зріз. Забарвлення: імуногістохімічна реакція з Ki67-позитивним антигеном із дозabarвленням гематоксиліном Майєра. Збільшення: ок.10, об.40.

Морфометрично визначено, що середня кількість Ki-67 імунопозитивних клітин у складі слизової оболонки верхньощелепного синусу неуразеної патологічними змінами становила у правій пазусі ($24,04 \pm 0,63$) у 10 полях зору, а у лівій ($23,82 \pm 0,72$) у 10 полях зору.

Важливою особливістю є відсутність дифузного або багат шарового поширення Ki-67-позитивних ядер у всіх відділах епітелію, що могло б

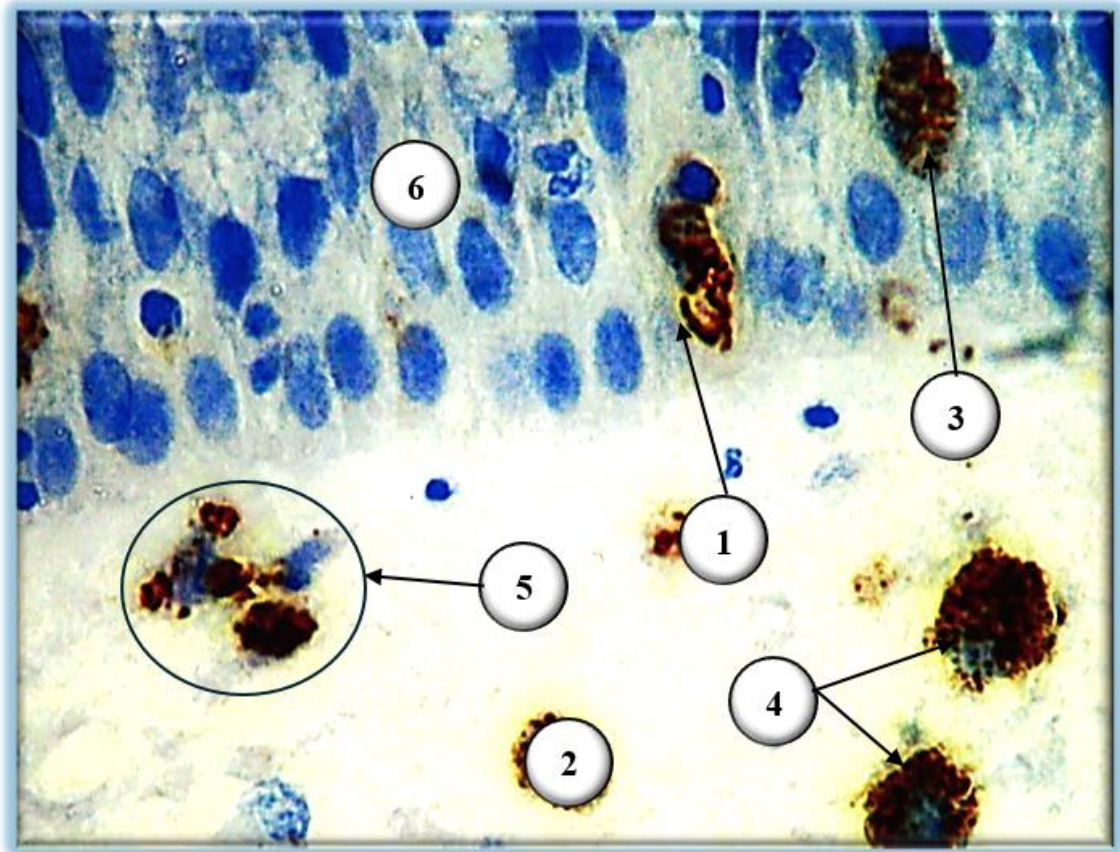
вказувати на гіперпластичну перебудову. Натомість обмеження експресії Ki-67 переважно базальною зоною підтверджує збереження нормальної архітекtonіки епітеліального пласта, контрольовану проліферацію та адекватний баланс між процесами клітинного оновлення і диференціювання.

CD68-позитивні клітини у неуразеній слизовій оболонці верхньощелепної пазухи виявляються переважно у власній пластинці слизової оболонки та підслизовій основі у вигляді поодиноких або невеликих груп резидентних макрофагів-гістіоцитів, а також у самому епітеліальному пласті. Найчастіше вони локалізуються субепітеліально, периваскулярно та навколо залозистих структур, формуючи функціональні зони імунного нагляду.

Морфологічно такі клітини мають цитоплазматичну імунопозитивність різної інтенсивності, що відображає їхню фагоцитарну активність і участь у кліренсі продуктів фізіологічної десквамації, мікрочастинок та антигенного матеріалу, який надходить через мукоцелюлярний бар'єр (рис. 5.14).

Морфометрично визначено, що середня кількість CD68-імунореактивних структур у складі слизової оболонки верхньощелепного синусу неуразеної патологічними змінами становила у правій пазусі ($4,16 \pm 0,11$) у 10 полях зору, а у лівій ($4,42 \pm 0,09$) у 10 полях зору.

Периваскулярна локалізація CD68-позитивних клітин є морфологічно обґрунтованою, оскільки саме судинно-стромальні мікродомени виступають ділянками контролю проникнення клітин і різних факторів з кровоносного русла до тканин. Субепітеліальне розташування макрофагів, у свою чергу, забезпечує раннє розпізнавання антигенів та координацію локальних міжклітинних взаємодій із лімфоцитарними популяціями.

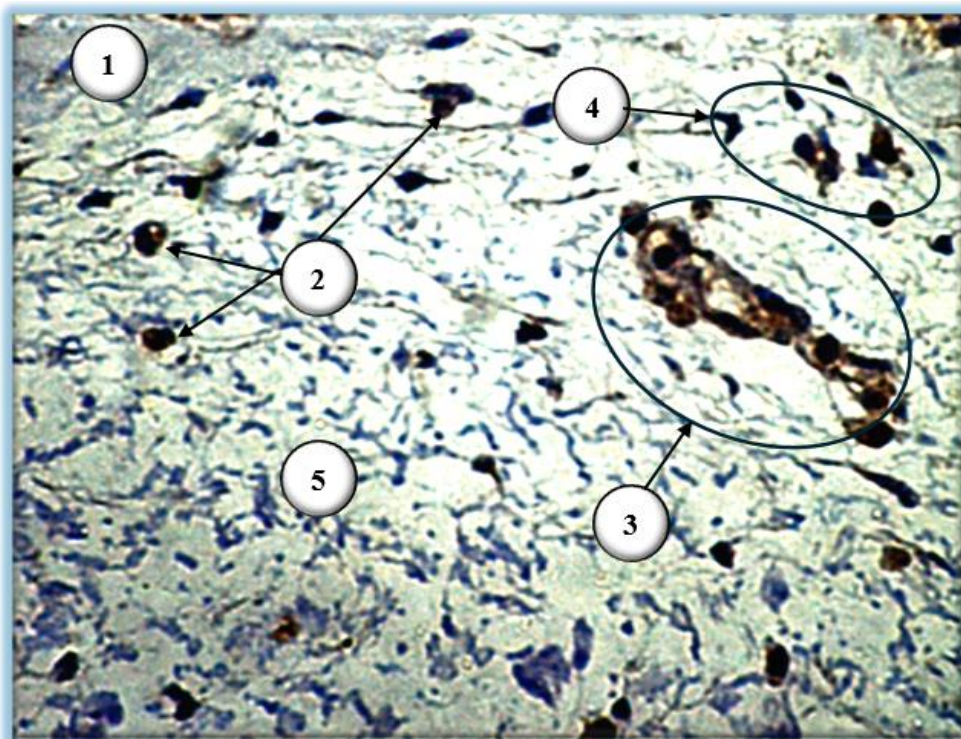


Умовні позначки: 1 – фізіологічний фагоцитоз епітеліоциту; 2 – сполучнотканинна основа; 3 – резидентний макрофаг-гістіоцит епітеліального шару; 4 – резидентні макрофаги-гістіоцити сполучнотканинної основи; 5 – фізіологічний фагоцитоз конкременту сполучнотканинної основи; 6 – епітеліальний пласт.

Рисунок 5.14 – Розподіл CD68-імунореактивних структур слизової оболонки верхньощелепного синусу людини без патоморфологічних змін. Парафіновий зріз. Забарвлення: імуногістохімічна реакція з CD68-позитивним антигеном із дозabarвленням гематоксиліном Майєра. Збільшення: ок.10, об.100.

CD3-позитивні клітини (Т-лімфоцити) у неуразеній слизовій оболонці верхньощелепних пазух визначаються переважно у власній пластинці слизової оболонки, найчастіше у підепітеліальних відділах і периваскулярно, а також у складі поодиноких інтерстиціальних клітинних скупчень. Їх кількість, як

правило, невелика або помірна, без формування щільних дифузних інфільтратів, що відповідає стану фізіологічного імунного моніторингу слизової оболонки. Локалізація CD3-позитивних клітин поблизу епітелію та мікросудин відображає їхню участь у контролі антигенного навантаження, підтриманні толерантності до інгаляційних та мікробних антигенів та регуляції локальної запальної відповіді (рис. 5.15).



Умовні позначки: 1 – власна пластинка епітеліального шару; 2 – підепітеліальні Т-лімфоцити; 3 – периваскулярна локалізація CD3-імунореактивних структур; 4 – локалізація CD3-імунореактивних структур серед інтерстеціальних клітинних скупчень; 5 – сполучнотканинна основа;

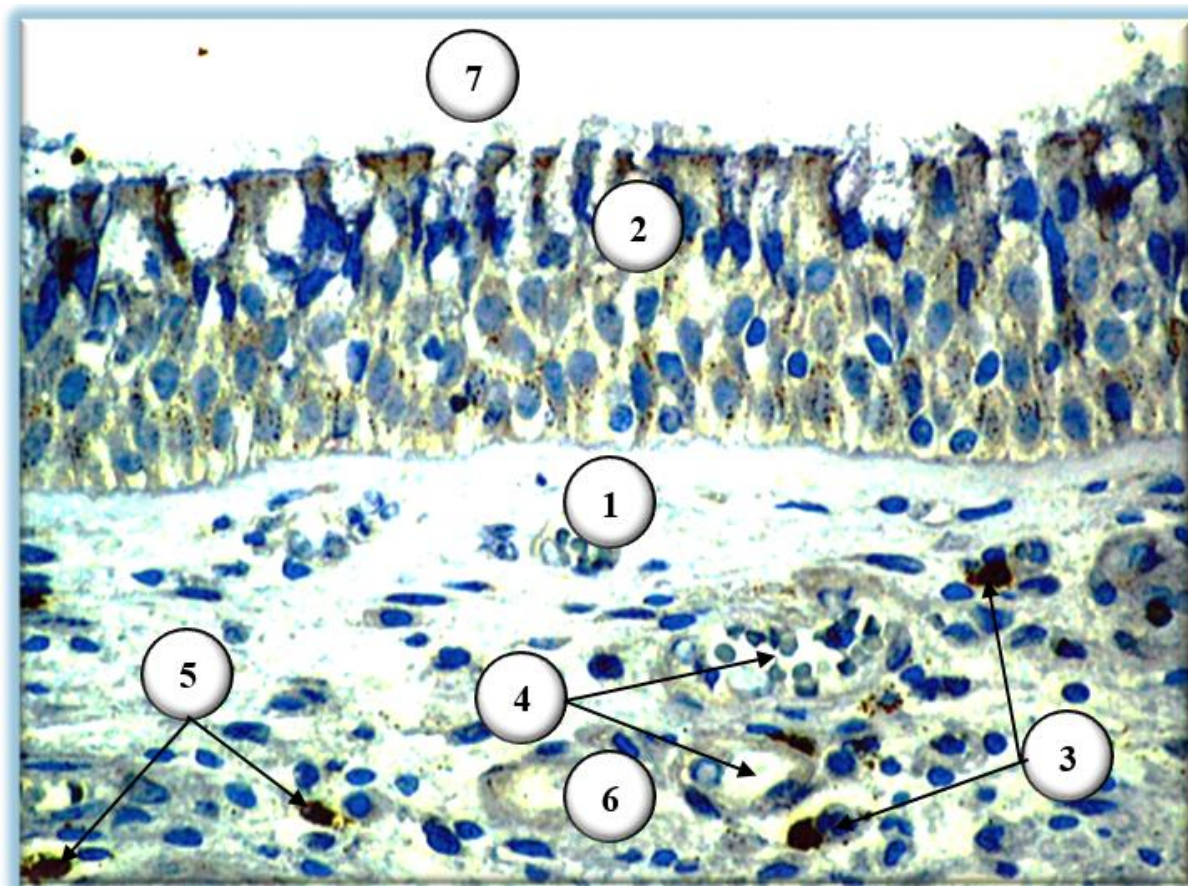
Рисунок 5.15 – Розподіл CD3-імунореактивних структур слизової оболонки верхньощелепного синусу людини без патоморфологічних змін. Парафіновий зріз. Забарвлення: імуногістохімічна реакція з CD3-позитивним антигеном із дозabarвленням гематоксиліном Майєра. Збільшення: ок.10, об.40.

Морфометрично визначено, що середня кількість CD3-імунореактивних структур у складі слизової оболонки верхньощелепного синусу неуразеної патологічними змінами становила у правій пазусі ($11,42 \pm 0,22$) у 10 полях зору, а у лівій ($10,84 \pm 0,32$) у 10 полях зору.

Топографічне зближення CD3-позитивних лімфоцитів з CD68-позитивними макрофагами має важливе функціональне значення, оскільки в нормальній слизовій оболонці саме ці клітинні популяції забезпечують кооперацію в межах антигенпрезентації, продукції цитокінів та контролю інтенсивності імунної реакції. За відсутності патологічних змін така взаємодія реалізується на низькому базовому рівні і не супроводжується морфологічними ознаками деструкції тканини.

CD20-позитивні клітини (В-лімфоцити) у слизовій оболонці верхньощелепних пазух без патологічних змін виявляються у значно меншій кількості порівняно з Т-лімфоцитами та мають переважно стромальну локалізацію. Найчастіше вони розташовуються периваскулярно або у складі невеликих лімфоїдних скупчень у власній пластинці слизової оболонки. Відсутність масивних CD20-позитивних агрегатів, фолікулоподібних структур та ознак вираженої гермінативної активності свідчить про відсутність хронічної антигенної стимуляції та відповідає фізіологічному стану місцевого гуморального імунітету (рис. 5.16).

Морфометрично визначено, що середня кількість CD3-імунореактивних структур у складі слизової оболонки верхньощелепного синусу неуразеної патологічними змінами становила у правій пазусі ($4,04 \pm 0,08$) у 10 полях зору, а у лівій ($4,08 \pm 0,06$) у 10 полях зору.



Умовні позначки: 1 – власна пластинка епітеліального шару; 2 – епітеліальний шар; 3 – периваскулярна локалізація CD20-імунореактивних структур; 4 – мікросудини; 5 – локалізація CD20-імунореактивних структур серед інтерстеціальних структур; 6 – сполучнотканинна основа; 7 – порожнина верхньощелепного синусу.

Рисунок 5.16 – Розподіл CD20-імунореактивних структур слизової оболонки верхньощелепного синусу людини без патоморфологічних змін. Парафіновий зріз. Забарвлення: імуногістохімічна реакція з CD20-позитивним антигеном із дозабарвленням гематоксиліном Майєра. Збільшення: ок.10, об.40.

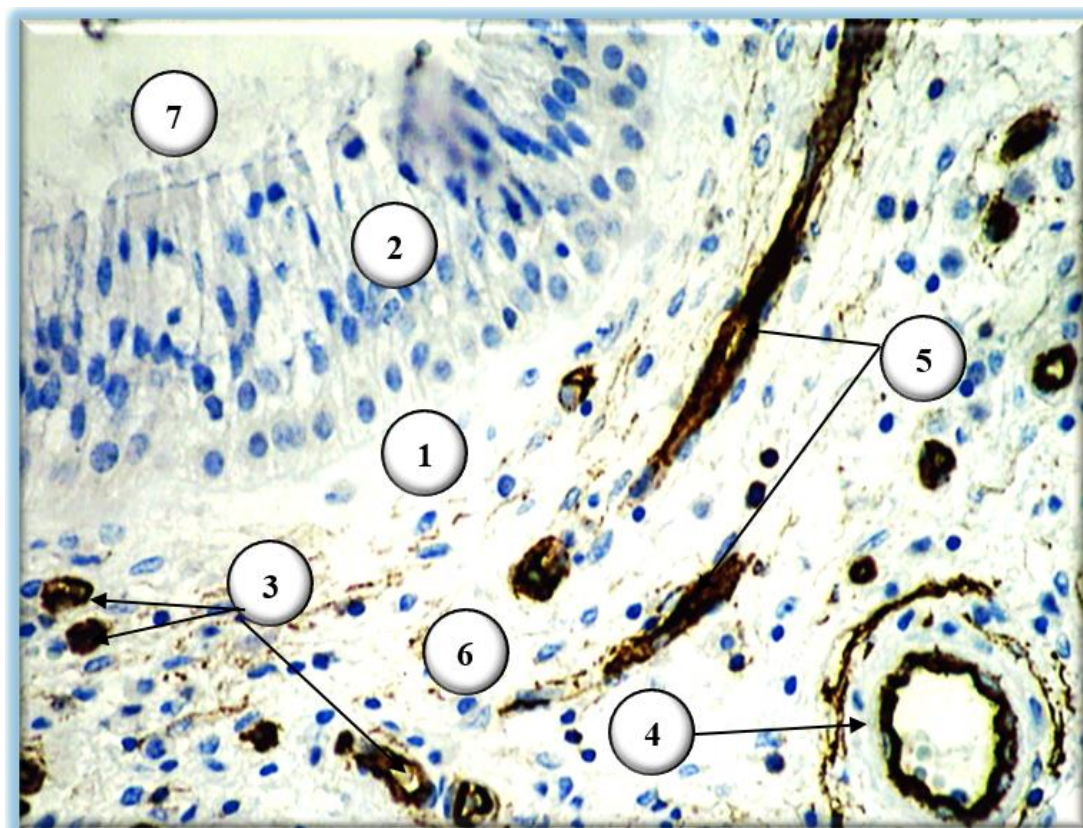
Незважаючи на відносно нечисленну популяцію, CD20-позитивні клітини є важливою складовою мукозо-асоційованого імунного нагляду, оскільки в кооперації з Т-лімфоцитами і клітинами мононуклеарно-фагоцитарної системи забезпечують підтримання готовності до гуморальної відповіді. Їх

периваскулярна та субепітеліальна локалізація відображає анатомо-функціональний зв'язок із шляхами антигенного надходження та судинними шляхами для імунокомпетентних клітин.

CD34-експресія у неуразеній слизовій оболонці верхньощелепної пазухи чітко окреслює ендотеліоцити судин мікроциркуляторного русла і є інформативним маркером для візуалізації гемомікроциркуляторної мережі. CD34-позитивні структури виявляються у стінках капілярів, посткапілярних венул та дрібних артеріол власної пластинки слизової оболонки і підслизової основи. Судини мають рівномірний контур, збережену цілісність ендотеліального шару та впорядковане просторове розташування, що відповідає фізіологічному стану тканинної перфузії.

Особливої уваги заслуговує субепітеліальна капілярна мережа, яка в CD34-імунозabarвленні формує щільний, але структурно впорядкований судинний компонент без ознак неоангіогенетичної дезорганізації. Така організація забезпечує трофіку покривного епітелію, підтримання мукоциліарного кліренсу та створення умов для контрольованого трансендотеліального трафіку імунокомпетентних клітин (рис. 5.17).

Периваскулярна локалізація CD3-, CD20- та CD68-позитивних клітин у безпосередній близькості до CD34-позитивних судин підкреслює роль мікроциркуляторного русла як структурного каркаса локального імунного гомеостазу.



Умовні позначки: 1 – власна пластинка епітеліального шару; 2 – епітеліальний шар; 3 – CD34-імунореактивна субепітеліальна обмінна мережа; 4 – CD34-імунореактивна субепітеліальна резистивна мережа; 5 – CD34-імунореактивна субепітеліальна емнісна мережа; 6 – сполучнотканинна основа; 7 – порожнина верхньощелепного синусу.

Рисунок 5.17 – Розподіл CD34-імунореактивних структур слизової оболонки верхньощелепного синусу людини без патоморфологічних змін. Парафіновий зріз. Зabarвлення: імуногістохімічна реакція з CD20-позитивним антигеном із дозabarвленням гематоксиліном Майєра. Збільшення: ок.10, об.40.

Імуногістохімічні особливості різних структурних компонентів слизової оболонки верхньощелепної пазухи в неушкодженій патологічним процесом ми розглядемо, як взаємопов'язану функціональну систему. Ki-67-позитивні клітини базального і парабазального шарів епітелію відображають регенераторний потенціал бар'єрного пласту. CD34-позитивні ендотеліальні структури забезпечують адекватну мікроциркуляцію, трофіку та шляхи

клітинної міграції. CD68-позитивні макрофаги-гістіоцити реалізують фагоцитарний контроль і беруть участь у презентації антигенів. CD3-позитивні Т-лімфоцити формують клітинну ланку локального імунного нагляду. CD20-позитивні В-лімфоцити підтримують потенціал гуморальної відповіді на фізіологічному рівні.

Таким чином, у неуразеній патологічними змінами слизовій оболонці верхньощелепних пазух людини визначається збалансована просторово-функціональна організація епітеліального, імунного та судинного компонентів. Морфологічна узгодженість локалізації Ki-67-, CD68-, CD3-, CD20- та CD34-позитивних структур свідчить про збереження тканинного гомеостазу, ефективної бар'єрної функції та фізіологічного рівня місцевого імунного моніторингу, що може слугувати референтною характеристикою для подальшого порівняння з матеріалом при полікістозних та інших патологічних змінах слизової оболонки верхньощелепних пазух людини.

Висновки по підрозділу 5. 1. 2.

1. **Встановлено**, що у слизовій оболонці верхньощелепних пазух людини без патологічних змін імуногістохімічний профіль (Ki-67, CD68, CD3, CD20, CD34) має впорядкований гістоцитотопографічний характер і відповідає стану тканинного гомеостазу.

2. **Доведено**, що Ki-67-позитивні клітини локалізуються переважно в базальному та парабазальному шарах респіраторного епітелію, що відображає фізіологічно контрольований рівень проліферації та збереження нормальної архітекtonіки епітеліального пласта без ознак гіперпластичної перебудови.

3. **Встановлено**, що CD68-позитивні макрофаги-гістіоцити мають переважно субепітеліальну і периваскулярну локалізацію, формуючи морфологічну основу резидентного фагоцитарного контролю та первинного антигенного нагляду в межах слизової оболонки верхньощелепного синусу.

4. **Доведено**, що CD3-позитивні Т-лімфоцити представлені нечисленною та помірною популяцією у власній пластинці, переважно підепітеліально та периваскулярно, без формування щільних інфільтратів, що відповідає фізіологічному рівню клітинного імунного контролю.

5. **Встановлено**, що CD20-позитивні В-лімфоцити виявляються у меншій кількості порівняно з CD3-позитивними клітинами, локалізуються переважно стромально та периваскулярно, а відсутність фолікулоподібних агрегатів і гермінативної активності свідчить про відсутність хронічної антигенної стимуляції.

6. **Обґрунтовано**, що CD34-експресія чітко візуалізує структурно збережене мікроциркуляторне русло (капіляри, посткапілярні венули, дрібні артеріоли) з впорядкованою субепітеліальною судинною мережею, яка забезпечує трофіку епітелію та умови для контрольованого трансендотеліального клітинного трафіку.

7. **Доведено**, що просторове зближення CD68-, CD3- і CD20-позитивних клітин із CD34-позитивними судинами відображає функціональну інтеграцію судинного та імунного компонентів слизової оболонки, а локалізація Ki-67-позитивних клітин у камбіальній зоні епітелію формує узгодженість регенераторних процесів із локальним імунним наглядом.

8. **Обґрунтовано**, що сукупність виявлених імуногістохімічних ознак характеризує неуражену слизову оболонку верхньощелепної пазухи, як збалансовану епітеліально-стромально-судинно-імунну систему та може бути використана як **референтна морфологічна основа** для порівняльного аналізу при полікістозних та інших її патологічних змінах.

Основні положення та результати цього підрозділу висвітлені в таких публікаціях:

Reshetniak IS, Bezega MI. Morphology of the human maxillary sinus mucosa unaffected by pathological changes. Bulletin of problems biology and medicine. 2026; 1(180):441-450.

5.2. Патоморфологічна характеристика процесів ремоделювання структурних компонентів слизової оболонки верхньощелепних пазух людини при полікістозних змінах

Слизова оболонка верхньощелепної пазухи, як ми вже зазначали, є спеціалізованою респіраторною тканиною, що забезпечує бар'єрну, секреторну, транспортну та імунорегуляторну функції. Її структурна цілісність підтримується узгодженою взаємодією покривного епітелію, власної пластинки, мікроциркуляторного русла, залозистого апарату та клітин місцевої імунної відповіді. За умов тривалого запального процесу, порушення аерації і дренажу анатомічних утворів верхньощелепного синусу, а також повторних випадків загострення патологічних процесів у слизовій оболонці формується стійка ремоделювальна перебудова. Одним із морфологічних проявів такої перебудови є полікістозні зміни, що характеризуються множинними порожнинними утвореннями в товщі слизової оболонки, поєднаними з хронічним запаленням, фіброзною трансформацією стромы, бактеріологічним обсеменінням та іншими чинниками.

Патоморфологічне вивчення полікістозних змін має важливе значення для розуміння патогенезу хронічного запального процесу у верхньощелепних пазухах, визначення структурного обґрунтування клінічних проявів та уточнення диференційно-діагностичних критеріїв.

На нашу думку, особливо цінним є інтегральна оцінка не лише кістозних новоутворень, але й стан покривного епітелію, судинної реакції, характеру клітинного інфільтрату, залозистого компоненту та ступеня фіброзних змін. Такий підхід дозволяє нам розглядати полікістозні зміни не як ізольоване утворення, а як результат багатокomпонентного ремоделювання слизової оболонки верхньощелепного синусу.

5.2.1. Патоморфологічна характеристика слизової оболонки верхньощелепної пазухи при полікістозних змінах

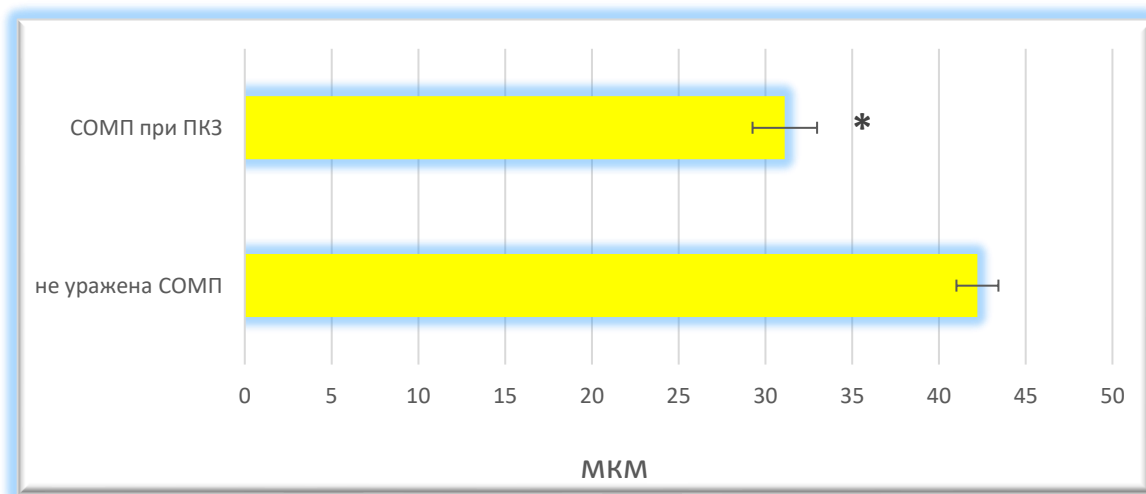
Нами, на гістологічних препаратах визначено і морфометрично підтверджено, що при полікістозних змінах слизова оболонка верхньощелепної пазухи втрачає типову гістоархітектоніку і набуває характер фрагментарної перебудови. Встановлено, що в межах одного препарату можуть поєднуватися ділянки відносно збереженої слизової оболонки з сегментами вираженого потовщення, стромального набряку, запальної інфільтрації та множинних кістоподібних порожнин. Порожнини відрізняються за розмірами, формою і контуром. Це утворення від дрібних округлих і овальних до щілиноподібних та неправильної конфігурації. Їхня багаточисельність і різностадійність формування створюють морфологічну основу всебічного поняття такі як полікістозні зміни.

Нами встановлено, що загалом, для полікістозного ремоделювання характерне поєднання ексудативних і продуктивних проявів хронічного запалення. Ексудативний компонент відображається набряком строми, судинним повнокров'ям, плазматичним клітинним інфільтратом і накопиченням слизового або слизово-білкового вмісту в порожнинах. Продуктивний компонент проявляється лімфоплазмоцитарною інфільтрацією, проліферацією фібробластичних елементів, фіброзною трансформацією строми, реактивною перебудовою покривного епітелію та залозистого апарату. Саме тривале співіснування цих компонентів забезпечує структурні зміни і схильність до персистування запального процесу.

Морфологічна картина, на вивчаємих нами гістологічних препаратах, часто є неоднорідною не лише між пацієнтами, а й у різних ділянках одного і того ж біологічного матеріалу. Це обумовлено відмінностями локальної аерації, дренажних процесів, васкуляризації, ступеня запальної активності та вторинних змін. У практичному аналізі така неоднорідність потребує стандартизованої схеми опису і морфометрії, щоб уникнути суб'єктивної оцінки окремих

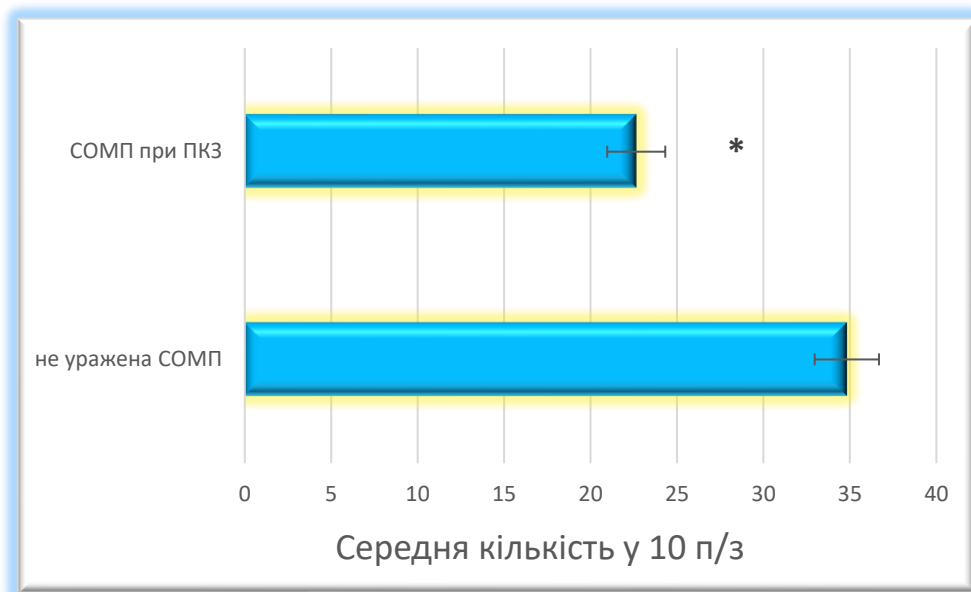
фрагментів слизової оболонки верхньощелепного синусу на одному і тому ж гістологічному препараті.

Вивчення нами стану покривного епітелію і характер його епітеліальної перебудови встановив, що покривний епітелій слизової оболонки верхньощелепної пазухи при полікістозних змінах зазнає комплексу реактивних, дистрофічних та регенераторних змін. У більшості випадків на гістологічних препаратах візуалізувалась нерівномірність висоти багаторядного в'їчастого циліндричного епітелію, осередки стоншення епітеліального шару (рис. 5.18), статистично достовірно при $p < 0,05$ у 1,36 разів у порівнянні з аналогічним і показниками слизової оболонки не ураженої патологічним процесом, зменшення щільності гістоцитотопографії в'їчастих клітин, статистично достовірно при $p < 0,05$ зменшення у 1,36 разів, (рис. 5.19) та визначалась локальна десквамація цього виду епітеліоцитів.



Примітка: * – статистично значуща різниця при $p < 0,05$ у порівнянні з показниками слизової оболонки верхньощелепного синусу не ураженою патологічним процесом

Рисунок 5.18 – Морфометрична характеристика змін середньої товщини епітеліального шару слизової оболонки верхньощелепного синусу при полікістозних змінах.

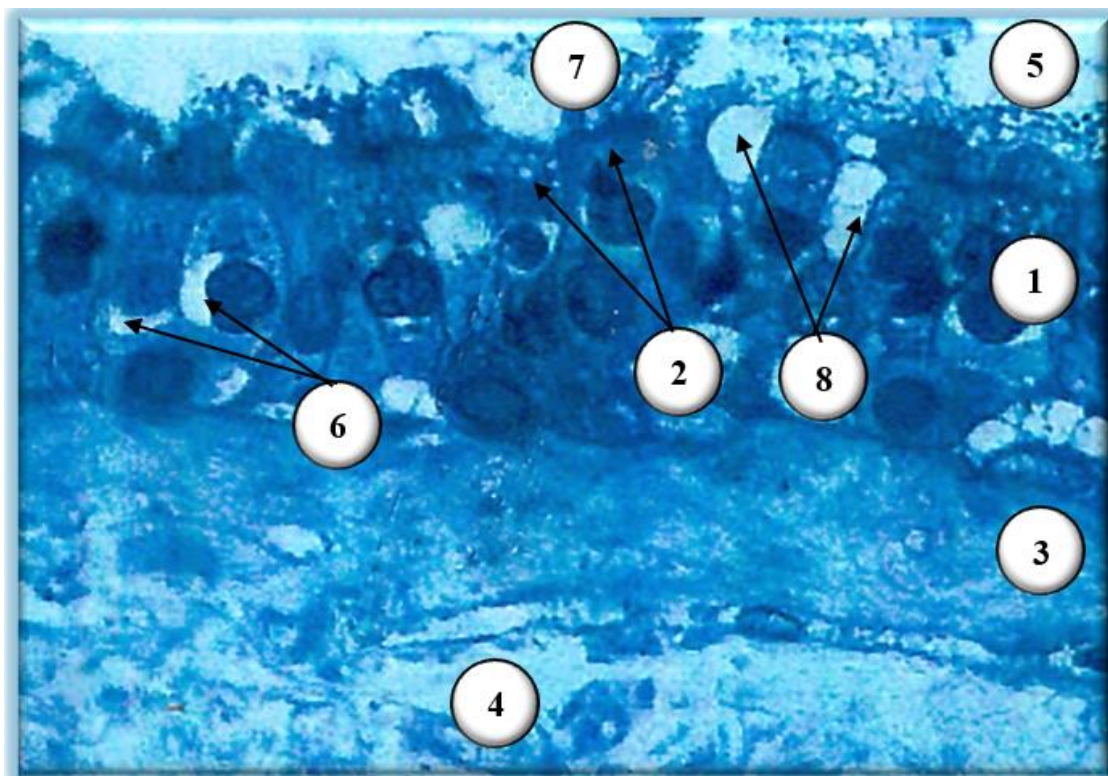


Примітка: * – статистично значуща різниця при $p < 0,05$ у порівнянні з показниками слизової оболонки верхньощелепного синусу не ураженою патологічним процесом

Рисунок 5.19 – Морфометрична характеристика змін середньої кількості вільчастих епітеліоцитів слизової оболонки верхньощелепного синусу при полікістозних змінах.

Поряд із дистрофічними проявами нерідко спостерігаються реактивно-гіперпластичні зміни епітелію: збільшення кількості рядів клітин, базальноклітинна гіперплазія, посилення ядерної насиченості при збереженні клітинної полярності.

У частині ділянок формуються псевдопапілярні або втиснуті епітеліальні виступи без ознак інвазивного росту. Такі патоморфологічні зміни ми трактуємо, як прояв напруженості регенеративних процесів у відповідь на хронічне запалення, а не як неопластичну трансформацію, тому що на гістологічних препаратах відсутні ділянки дисплазії епітеліоцитів (рис. 5.20).

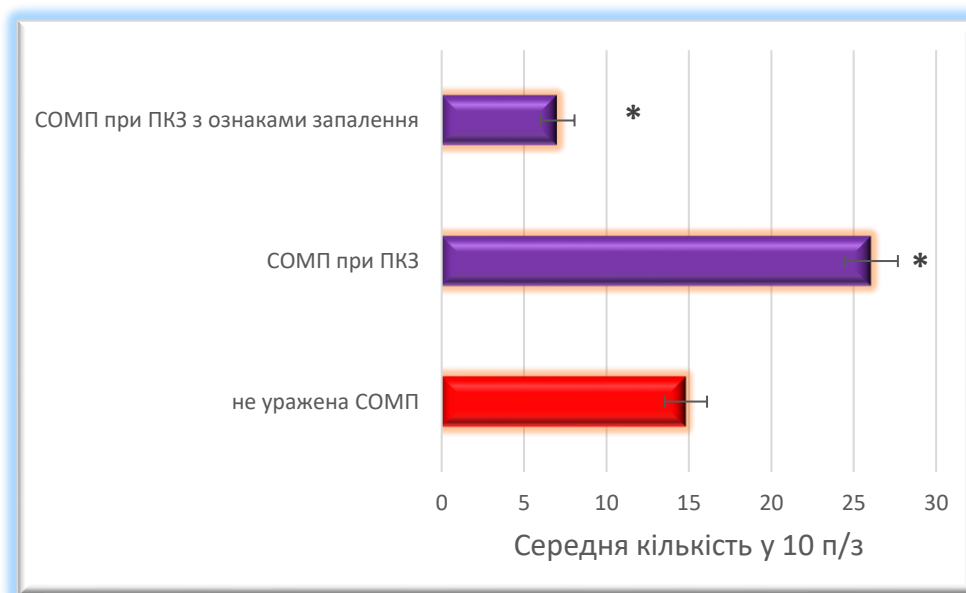


Умовні позначки: 1 – слизова оболонка верхньощелепного синусу; 2 – десквамовані війчасті епітеліоцити; 3 – власна пластинка слизової оболонки; 4 – підслизова основа; 5 – порожнина верхньощелепного синусу ураженою полікістозними змінами; 6 – вакуолізація цитоплазми війчастих епітеліоцитів; 7 – слизові агрегації на поверхні епітеліального шару ураженого полікістозними змінами; 8 – вакуолізовані проміжки між епітеліоцитами.

Рисунок 5.20 – Мікроскопічна будова слизової оболонки верхньощелепної пазухи ураженої полікістозними змінами. Напівтонкий епоксидний зріз. Забарвлення: толуїдиновий синій. Зб.: ок.:10; об.:40.

Паралельно з цим, нами встановлено, що середня кількість келихоподібних клітин слизової оболонки верхньощелепного синусу чітко статистично достовірно при $p < 0,05$, варіює при полікістозних змінах у порівнянні з аналогічним показником у слизовій оболонці неуразеній патологічними змінами і залежить від фази запального процесу. Так морфометрично визначено, що вищезазначений показник змінювався в залежності від мікрооточення. У зонах кистозного розшарування визначалась їх

гіперсекреції і показник їх середньої кількості статистично достовірно при $p < 0,05$ збільшувався у 1,76 разів. На гістологічних препаратах візуалізувалась їх гіперплазія з накопиченням слизу на поверхні епітелію та в просвітах кістозних порожнин. У ділянках значного ушкодження, з ознаками запального процесу, навпаки, визначалось виснаження секреторного апарату келихоподібних епітеліоцитів з відносним зменшенням утворення в їх цитоплазмі слизових секреторних гранул, а показник середньої кількості келихоподібних клітин навпаки статистично достовірно при $p < 0,05$ зменшувався у 2,11 рази у порівнянні з аналогічним показником слизової оболонки не ураженою патологічним процесом (рис. 5.21).

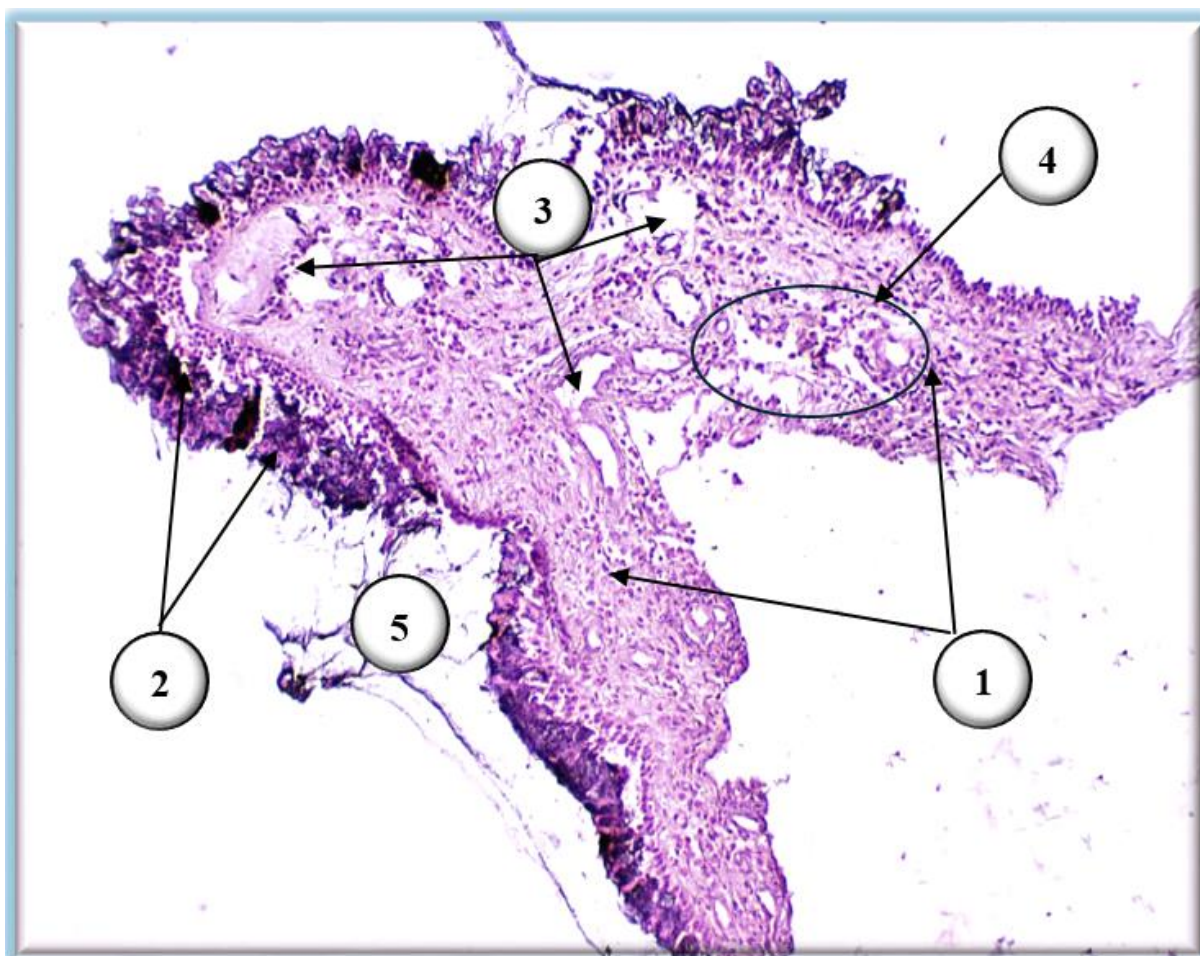


Примітка: * – статистично значуща різниця при $p < 0,05$ у порівнянні з показниками слизової оболонки верхньощелепного синусу не ураженою патологічним процесом

Рисунок 5.21 – Морфометрична характеристика змін середньої кількості келихоподібних клітин слизової оболонки верхньощелепного синусу при полікістозних змінах.

Така різновекторність отриманих морфометричних даних, щодо середньої кількості келихоподібних епітеліоцитів відображає різну стадійність перебудови окремих ділянок слизової оболонки, про що свідчить, що у порівнянні цих середніх показників у слизовій оболонці з полікістозними змінами і у слизовій оболонці з полікістозними змінами ураженої запальним процесом відмічається статистично достовірна при $p < 0,05$ різниця і вищезначений показник значущо зменшувався у 3,71 рази.

Також нами визначено, що епітеліальна вистилка кістоподібних порожнин є неоднорідною. На гістологічних препаратах вона може візуалізуватись сплющеним одношаровим, низькокубичним або зміненим респіраторним епітелієм, місцями мала переривчастий хід або ж відсутня через десквамацію епітеліоцитів (рис. 5.22).

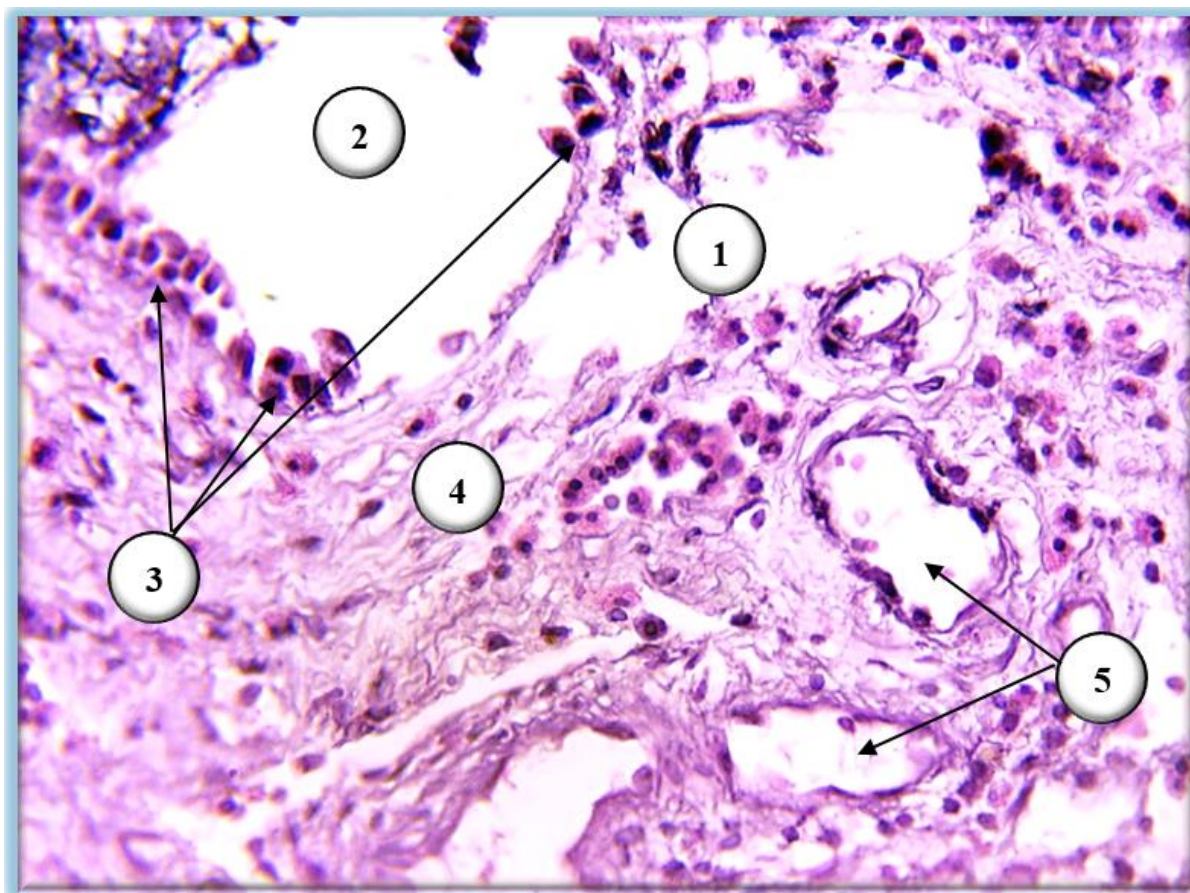


Умовні позначки: 1 – слизова оболонка верхньощелепного синусу (тотальний препарат); 2 – десквамовані епітеліоцити; 3 – кістоподібні

порожнини; 4 – розшарування волокнистого компонента сполучнотканинної основи; 5 – слизові агрегації на поверхні епітеліального шару ураженого полікістозними змінами

Рисунок 5.22 – Мікроскопічна будова слизової оболонки верхньощелепного синусу ураженою полікістозними змінами (тотальний препарат). Парафіновий зріз. Забарвлення: гематоксилін і еозин. Зб.: ок.:10; об.:10.

При більших збільшеннях на світлооптичному рівні визначаються ділянки де епітеліоцити, в підепітеліальних ділянках, поруч з сформованою кістозною порожниною відокремлюються від базальної мембрани, а вивідні протоки залозистого компоненту не містили секрету і були стиснутими і мали не правильну овальну форму (рис. 5.23).



Умовні позначки: 1 – сформована кістозна порожнина; 2 – порожнина верхньощелепного синусу; 3 – десквамовані епітеліоцити; 4 – розшарування

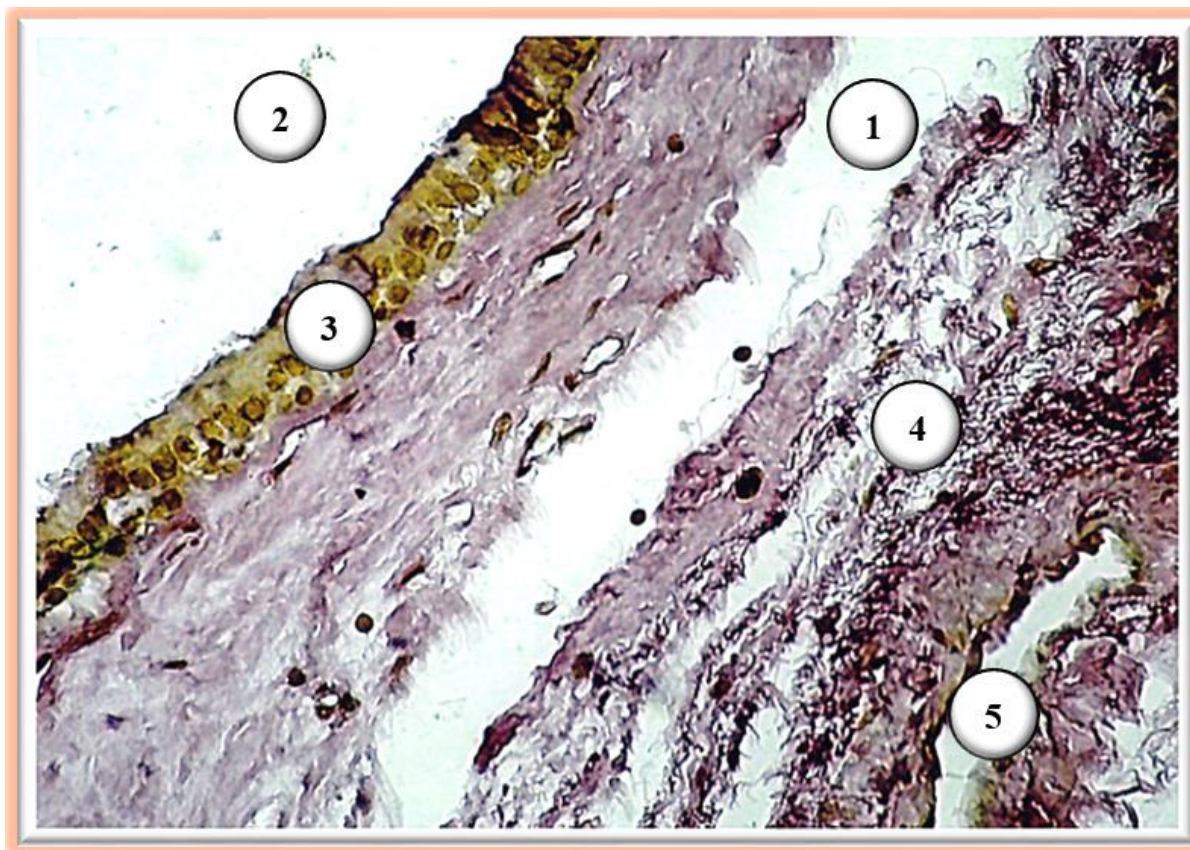
волокнистого компонента сполучнотканинної основи; 5 – вивідні протоки залозистого компонента.

Рисунок 5.23 – Мікроскопічна будова слизової оболонки верхньощелепного синусу ураженою полікістозними змінами. Парафіновий зріз. Забарвлення: гематоксилін і еозин. Зб.: ок.:10; об.:40.

Таким чином, тип і збереженість епітеліального шару, на нашу думку, має визначальне значення для інтерпретації походження кістозної порожнини та оцінки стадії її формування.

Після проведеного морфологічного дослідження ми вважаємо, що власна пластинка слизової оболонки є основним морфологічним центром реалізації хронічного запалення та процесів ремоделювання при полікістозних змінах [314].

На світлооптичному рівні нами виявлений нерівномірний набряк строми з розширенням міжволоконних проміжків, оптичною просвітленістю тканини та розшаруванням волокнистого компоненту. Такі зміни призводять до потовщення слизової оболонки, деформації залозистих структур і сприяють утримуванню і накопиченню секрету, що у подальшому призводить до застійних процесів і формуванню секретоутворюючої маси значно більшою за щільністю. На нашу думку на перший план виходять продуктивні та склеротичні зміни, що має своє морфологічне підтвердження. Строма набуває неоднорідної щільності: набрякові ділянки поєднуються з осередками фіброзу різного ступеня зрілості. Визначаються потовщені колагенові волокна, збільшення кількості фібробластів і фіброцитів, периваскулярний та перикистозний фіброз. Така фіброзна трансформація механічно закріплює деформацію слизової оболонки і підтримує хронічний перебіг процесу (рис. 5.24).



Умовні позначки: 1 – сформована кістозна горизонтальна порожнина; 2 – порожнина верхньощелепного синусу; 3 – епітеліальний шар з десквамованими епітеліоцитами; 4 – ділянка з розшаруванням волокнистого компонента сполучнотканинної основи; 5 – фіброзна трансформація волокнистого компонента сполучнотканинної основи.

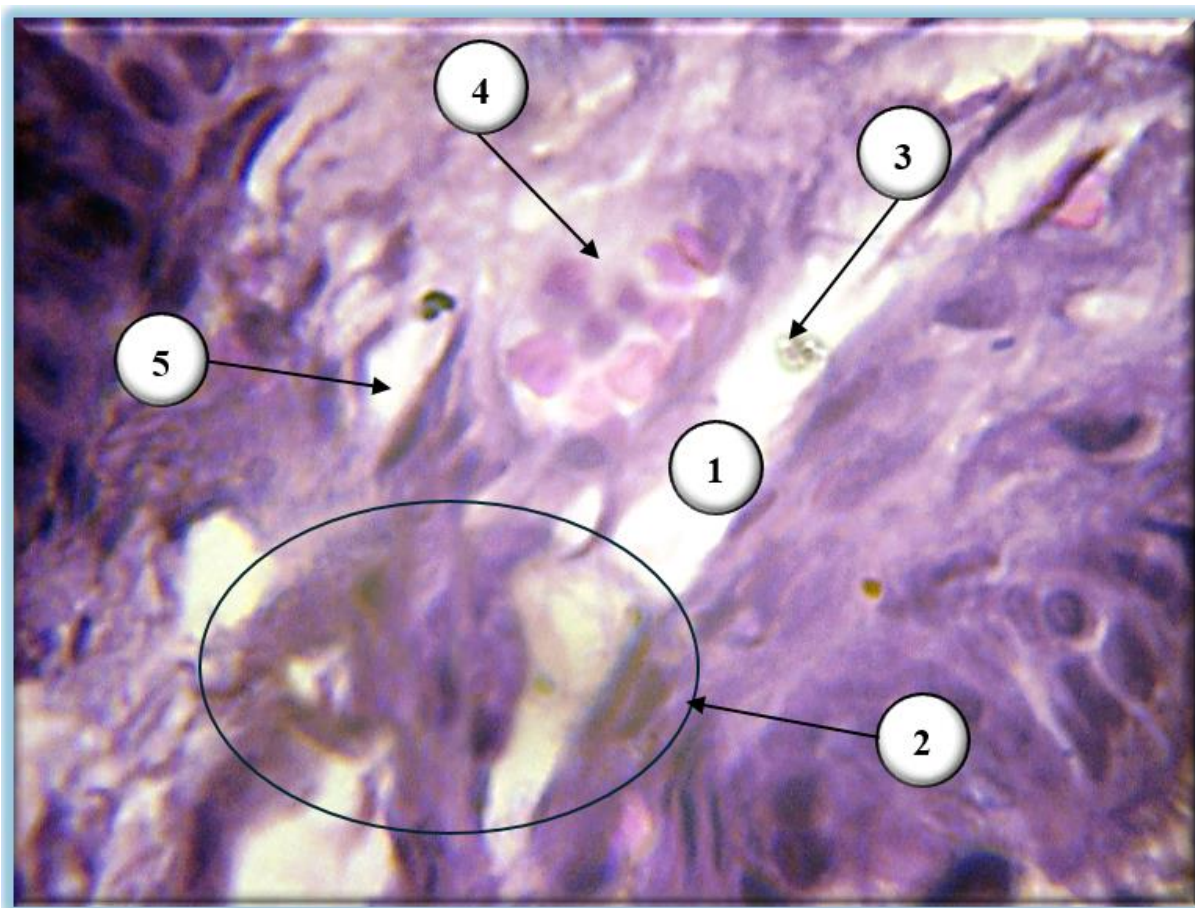
Рисунок 5.24 – Мікроскопічна будова слизової оболонки верхньощелепного синусу ураженою полікістозними змінами. Парафіновий зріз. Забарвлення: за ван Гізона з дофарбуванням по Харту. Зб.: ок.:10; об.:40.

Клітинний склад стромы представлений переважно лімфоцитами і плазмоцитами з варіабельною домішкою макрофагів, нейтрофілів, еозинофілів та мастоцив. На гістологічних препаратах у стромі часто візуалізувався стромальний інфільтрат який мав дифузний характер, або розташовувався субепітеліально, або периваскулярно, а на окремих препаратах мав перигландулярний або навіть перикистозний характер. В окремих випадках на

світлооптичному рівні візуалізувались сформовані лімфоїдні скупчення, що відображали характер місцевої імунної відповіді. На нашу думку топографія стромального інфільтрату є не менш важливою рисою, ніж його загальна вираженість, оскільки вказує на домінуючі патоморфогенетичні механізми.

У стінках кістоподібних утворень на світлооптичному рівні на гістологічних препаратах забарвлених по Харту з дофарбуванням по ван Гізон часто спостерігався фіброзно-змінений стромальний компонент із нерівномірною клітинною інфільтрацією. Візуалізувались поодинокі вогнища мікрогеморагій, наявність гемосидериновмісних макрофагів та навіть ділянки слизової оболонки з ознаками структурних компонентів застарілих крововиливів. Такі ділянки патоморфологічно підтверджують і відображають повторні розлади мікросудинної нестабільності та вторинного ушкодження структурних компонентів слизової оболонки верхньощелепного синусу ураженої полікістозними змінами.

Без сумніву мікросудинний компонент і стан мікроциркуляторного русла відображає функціональність слизової оболонки верхньощелепного синусу в цілому, можливо стверджувати, що порушення мікроциркуляції є однією з провідних ланок патоморфогенезу полікістозних змін слизової оболонки верхньощелепних пазух. На гістологічних препаратах ми візуалізували повнокровні капіляри та венули, нерівномірну дилатацію їх просвітів, вазоконстрикцію артеріол, явища стазу формених елементів крові, периваскулярний набряк і плазматичне просочування судинної стінки. На нашу думку, сукупність цих ознак відображає підвищення судинної проникності та локальні гемодинамічні, як внутрішньосудинні так і позасудинні розлади (рис. 5.25).

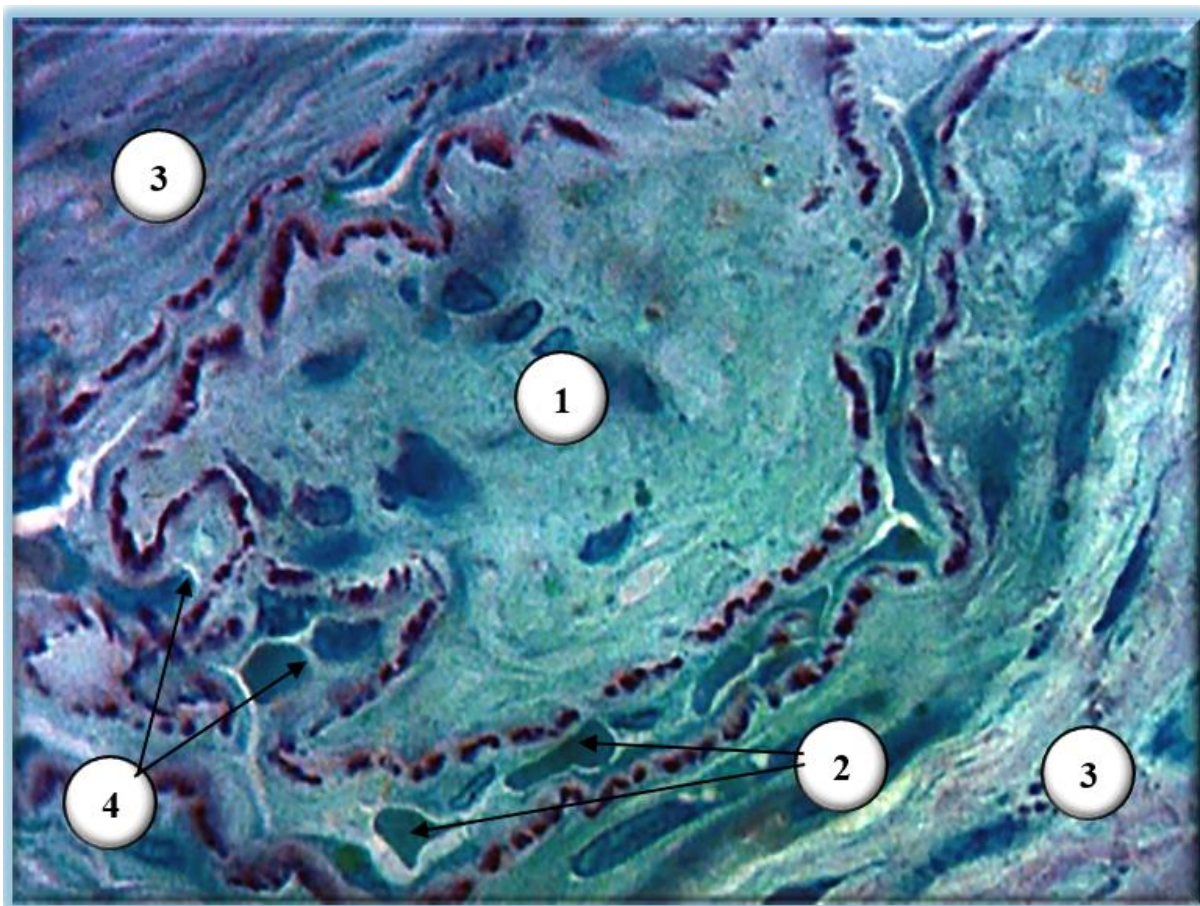


Умовні позначки: 1 – сформована кістозна порожнина; 2 – ділянка кістозної порожнини з гнійним ексудатом; 3 – мікроорганізми у кістозній порожнині; 4 – мікросудина резистивної ланки з явищами стазу; 5 – порожній капіляр.

Рисунок 5.25 – Мікроскопічна будова слизової оболонки верхньощелепного синусу ураженою полікістозними змінами з запальним ексудатом. Парафіновий зріз. Забарвлення: гематоксилін і еозин. Зб.: ок.:10; об.:40.

На максимальних збільшеннях, при світлооптичному дослідженні епоксидних напівтонких зрізів, ми визначали, що ендотелій мікросудин мав ознаки структурно-реактивних змін у вигляді набухання ендотеліоцитів у просвіт мікросудин, нерівності внутрішнього контуру, вогнищевої проліферації або часткової десквамації клітинних елементів мікросудинної стінки. На окремих препаратах визначались мікросудини з ознаками хронізації процесів у вигляді значного потовщення потовщення мікросудинної стінки,

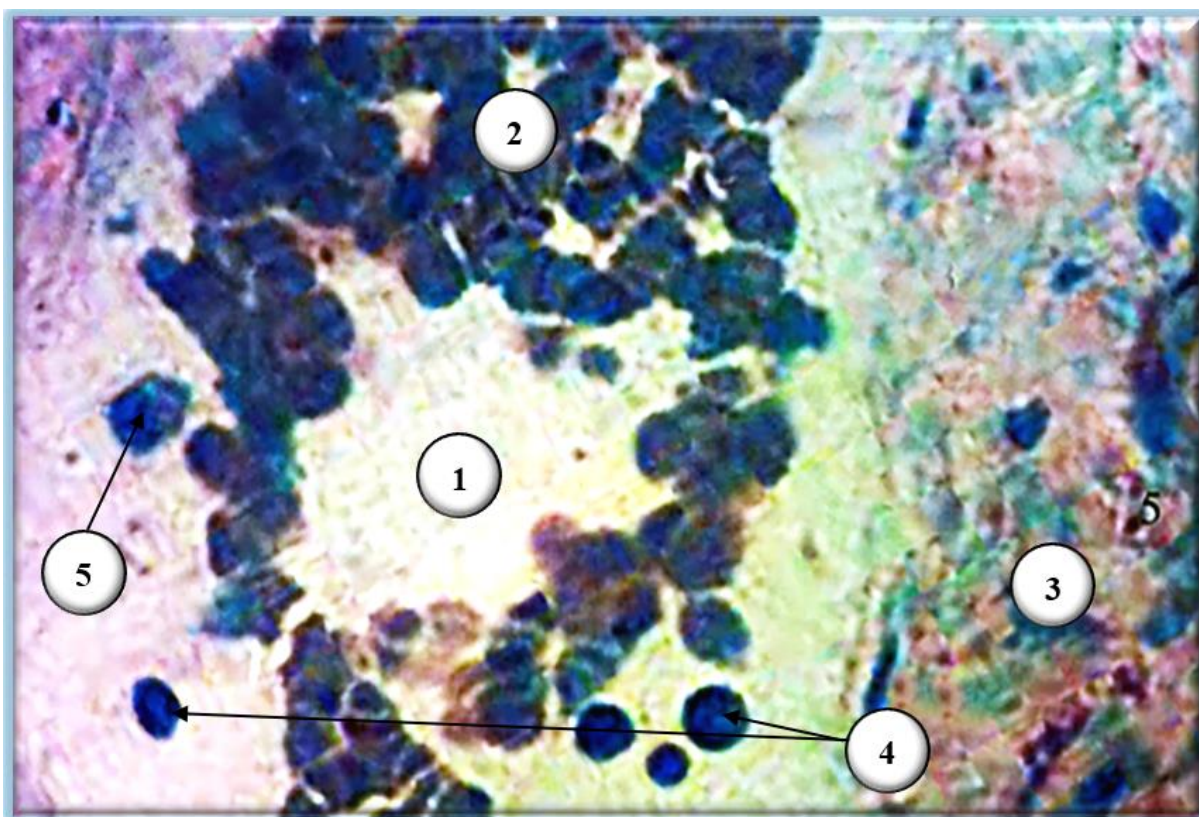
периваскулярних фібротичних змін волокнистого, сполучнотканинного компонента у периваскулярних ділянках, змінений характер контурів еластичної мембрани у мікросудинах резистивної ланки. Такі зміни, на нашу думку, зменшують адаптаційні можливості гемомікроциркуляторного русла і підтримують трофічну нестабільність слизової оболонки верхньощелепного синусу ураженої полікістозними змінами (рис. 5.26).



Умовні позначки: 1 – просвіт резистивної мікросудини з деструктивно зміненою еластичною мембраною; 2 – десквамовані перицити; 3 – ділянки периваскулярних фібротичних змін волокнистого сполучнотканинного компонента; 4 – набухання ендотеліоцитів у просвіт мікросудин.

Рисунок 5.26 – Деструктивно змінені резистивні мікросудини слизової оболонки верхньощелепного синусу ураженою полікістозними змінами. Напівтонкий епоксидний зріз. Забарвлення: поліхромним барвником. Зб.: ок.:10; об.:100.

На світлооптичному рівні, нами визначено, що типовою морфологічною ознакою у полікістозних порожнинах є периваскулярне скупчення клітинного інфільтрату. Найчастіше воно було представлено лімфоплазмочитарним характером, і містило мастоцити та еозинофіли. Це вказує на функціональний зв'язок між судинною реакцією і місцевою імунною відповіддю, а саме: медіаторне підвищення проникності судин сприяло набряку, а хронічний набряк і тканинна дезорганізація підтримували антигенну стимуляцію (рис. 5.27).



Умовні позначки: 1 – просвіт кістозної порожнини; 2 – лімфоплазмочитарні конгломерати; 3 – ділянки периваскулярних фібротичних змін волокнистого сполучнотканинного компонента; 4 – еозинофіли; 5 – мастоцити.

Рисунок 5.27 – Деструктивно змінені резистивні мікросудини слизової оболонки верхньощелепного синусу ураженою полікістозними змінами. Напівтонкий епоксидний зріз. Забарвлення: поліхромним барвником. Зб.: ок.:10; об.:100.

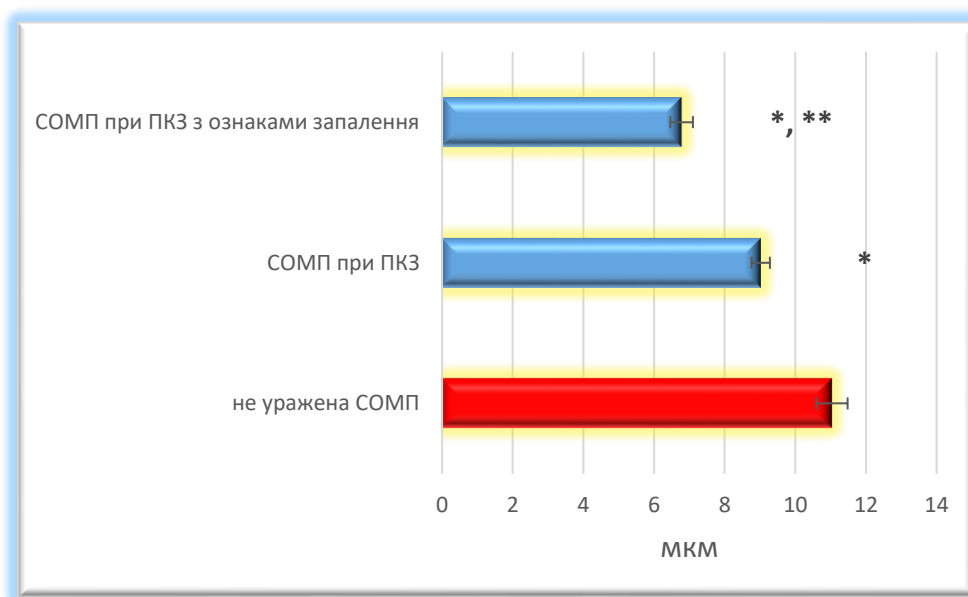
Паралельно з цим, нами встановлено, що у перикістозних ділянках нерідко формується мережа тонкостінних дилатованих мікросудин обмінної ланки із явищами повнокров'я, що можна розцінювати як реактивну ангіоорганізацію, або процесів неоангіогенезу. Водночас така судинна мережа часто є функціонально нестабільною, про що свідчать мікрогеморагії та периваскулярна ексудація.

Такі отримані результати морфологічного дослідження на світлооптичному рівні підтверджуються даними морфометричного дослідження елементів гемомікроциркуляторного русла з послідуочим статистичним опрацюванням.

Так мікросудини резистивної ланки реагували при патологічних змінах у слизовій оболонці максиллярної пазухами явищами вазоконстрикції. Морфометрично визначено, що у порівнянні з середніми показниками загального діаметру артеріол слизової оболонки верхньощелепного синусу не ураженою патологічним процесом резистивні мікросудини статистично достовірно при $p < 0,05$ звужувались у 1,22 рази, а у порівнянні з з аналогічним показником середнього діаметру артеріол слизової оболонки верхньощелепного синусу ураженою полікістозними змінами і слизової оболонки верхньощелепного синусу ураженою полікістозними змінами у поєднанні запальним процесом цей показник статистично достовірно при $p < 0,05$ значуще зменшувався у 1,33 рази.

Таким чином артеріоли слизової оболонки ураженою полікістозними змінами, як правило, демонструють помірну реактивну перебудову стінки. Морфологічно це проявляється нерівномірним звуженим просвітом, незначним потовщенням судинної стінки, підвищенням оптичної щільності медії. Такі зміни відображають стан тривалої вазомоторної нестабільності та компенсаторної регуляції кровоплину в умовах зміненого тканинного тиску. **Артеріоли**, розташовані поблизу запально змінених кістозних порожнин,

виявляли ознаки вираженого функціонального напруження та ремоделювання структурних компонентів мікросудинної стінки (рис. 5.28).

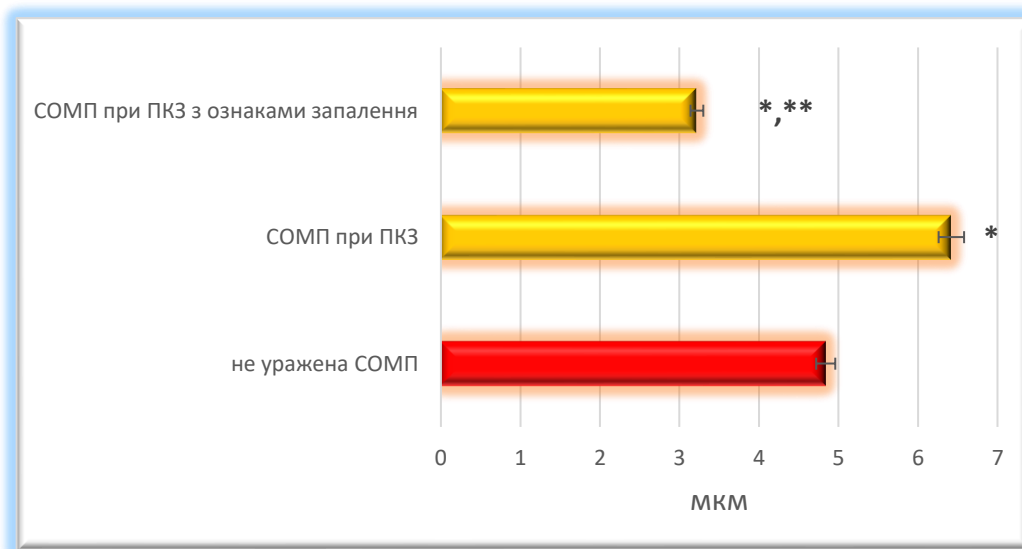


Примітка: * – статистично значуща різниця при $p < 0,05$ у порівнянні з показниками слизової оболонки верхньощелепного синусу не ураженою патологічним процесом; ** – статистично значуща різниця при $p < 0,05$ у порівнянні з показниками слизової оболонки верхньощелепного синусу ураженою полікістозними змінами і слизової оболонки верхньощелепного синусу ураженою полікістозними змінами у поєднанні запальним процесом.

Рисунок 5.28 – Морфометрична характеристика зміни середніх показників загального діаметру артеріол слизової оболонки верхньощелепного синусу при полікістозних змінах.

Мікросудини обмінної ланки реагували при патологічних змінах у слизовій оболонці максиллярної пазухами явищами вазодилатації і вазоконстрикції. Морфометрично визначено, що у порівнянні з середніми показниками загального діаметру капілярів слизової оболонки верхньощелепного синусу не ураженою патологічним процесом обмінні мікросудини статистично достовірно при $p < 0,05$ розширювались у 1,33 рази, а у порівнянні з аналогічним показником середнього

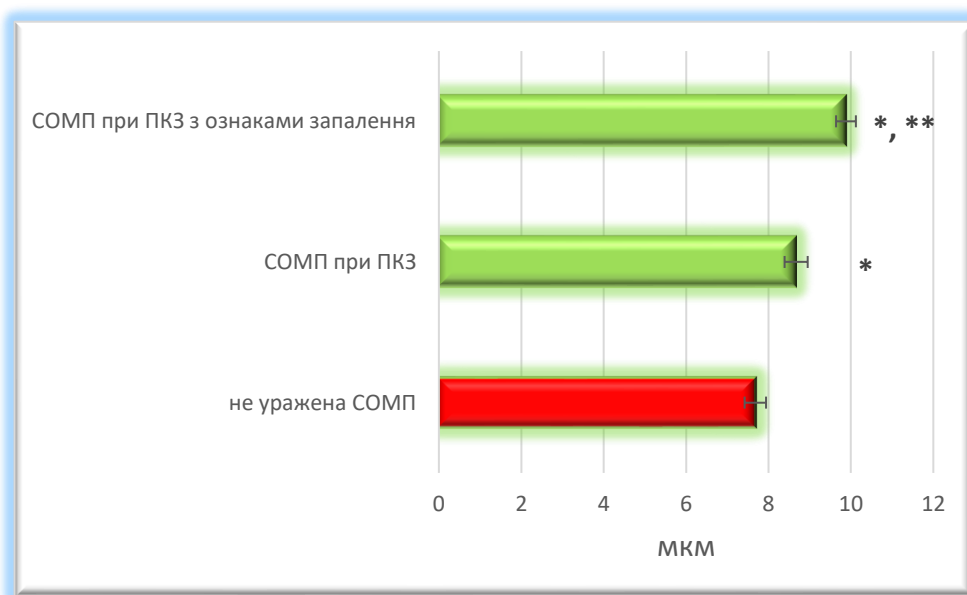
діаметру капілярів слизової оболонки верхньощелепного синусу ураженою полікістозними змінами і слизової оболонки верхньощелепного синусу ураженою полікістозними змінами у поєднанні запальним процесом цей показник навпаки статистично достовірно при $p < 0,05$ значуще зменшувався у 1,51 рази. Таким чином **капіляри** за полікістозної перебудови без активного запалення зазвичай нерівномірно розширені, місцями повнокровні, з ознаками уповільнення мікроциркуляції, а **капіляри** у безпосередній близькості до запалених кістозних порожнин зазнають найбільш виражених порушень. Вони різко повнокровні, звужені, з нерівними контурами, часто містять агреговані формені елементи крові, що супроводжується підвищенням проникності стінки та виходом плазми у перикапілярний простір (рис. 5.29).



Примітка: * – статистично значуща різниця при $p < 0,05$ у порівнянні з показниками слизової оболонки верхньощелепного синусу не ураженою патологічним процесом; ** – статистично значуща різниця при $p < 0,05$ у порівнянні з показниками слизової оболонки верхньощелепного синусу ураженою полікістозними змінами і слизової оболонки верхньощелепного синусу ураженою полікістозними змінами у поєднанні запальним процесом.

Рисунок 5.29 – Морфометрична характеристика зміни середніх показників загального діаметру капілярів слизової оболонки верхньощелепного синусу при полікістозних змінах.

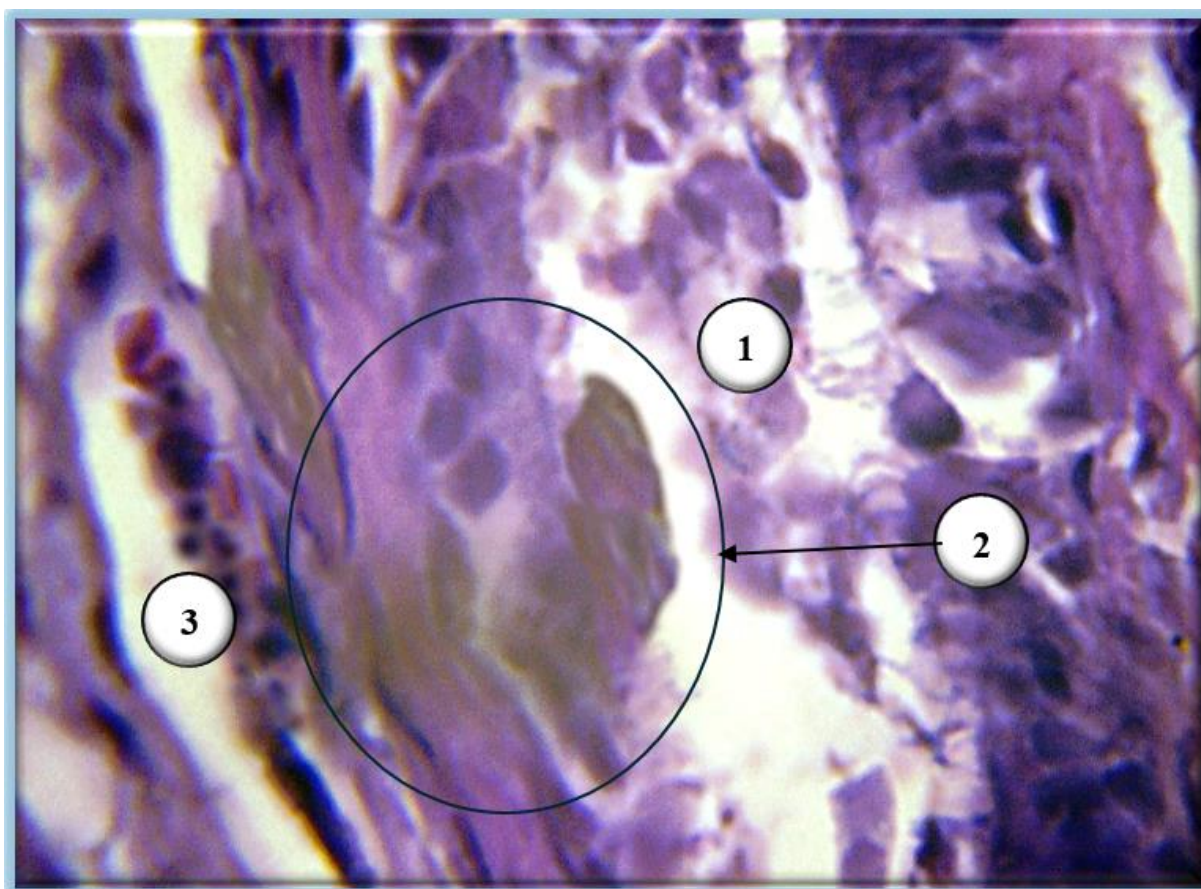
Мікросудини обмінної ланки реагували при патологічних змінах у слизовій оболонці максилярної пазухами явищами вазодилатації. Морфометрично визначено, що у порівнянні з середніми показниками загального діаметру венул слизової оболонки верхньощелепного синусу не ураженою патологічним процесом ємнісні мікросудини статистично достовірно при $p < 0,05$ розширювались у 1,33 рази, а у порівнянні з аналогічним показником середнього діаметру венул слизової оболонки верхньощелепного синусу ураженою полікістозними змінами і слизової оболонки верхньощелепного синусу ураженою полікістозними змінами у поєднанні запальним процесом цей показник статистично достовірно при $p < 0,05$ значуще збільшувався у 1,51 рази (рис. 5.30).



Примітка: * – статистично значуща різниця при $p < 0,05$ у порівнянні з показниками слизової оболонки верхньощелепного синусу не ураженою патологічним процесом; ** – статистично значуща різниця при $p < 0,05$ у порівнянні з показниками слизової оболонки верхньощелепного синусу ураженою полікістозними змінами і слизової оболонки верхньощелепного синусу ураженою полікістозними змінами у поєднанні запальним процесом.

Рисунок 5.30 – Морфометрична характеристика зміни середніх показників загального діаметру венул слизової оболонки верхньощелепного синусу при полікістозних змінах.

Таким чином венули при полікістозних змінах без вираженого запального процесу зазвичай характеризуються більш виразними ознаками застійно-дисциркуляторних розладів. Морфологічно визначалось значне розширення їх просвіту, повнокров'я, нерівномірне кровонаповнення, а також явища стазу в окремих мікроділянках просвіту. Стінка венул відносно тонка, однак нерідко була оточеною гіпергідратованою сполучною тканиною. Периваскулярний набряк поєднувався з незначною лімфогістіоцитарною інфільтрацією, яка не досягала ступеня активного запального процесу. Саме венулярна ланка найбільшою мірою відображала хронічну венозну недостатність мікроциркуляторного русла, що є характерною ознакою для тривалого ремоделювання слизової оболонки (рис. 5.31).



Умовні позначки: 1 – сформована кістозна порожнина; 2 – ділянка кістозної порожнини з гнійним ексудатом; 3 – дилатована венула з ознаками стазу.

Рисунок 5.31 – Ремоделювання мікросудин ємнісної ланки слизової оболонки верхньощелепного синусу ураженою полікістозними змінами з запальним ексудатом. Парафіновий зріз. Забарвлення: гематоксилін і еозин. Зб.: ок.:10; об.:40.

Венули, які були розташовані поблизу запалених кістозних порожнин, виявляли типові ознаки запально-застійної трансформації. Їх просвіти були різко розширені, переповнені кров'ю, часто зі стазом і складжуванням еритроцитів.

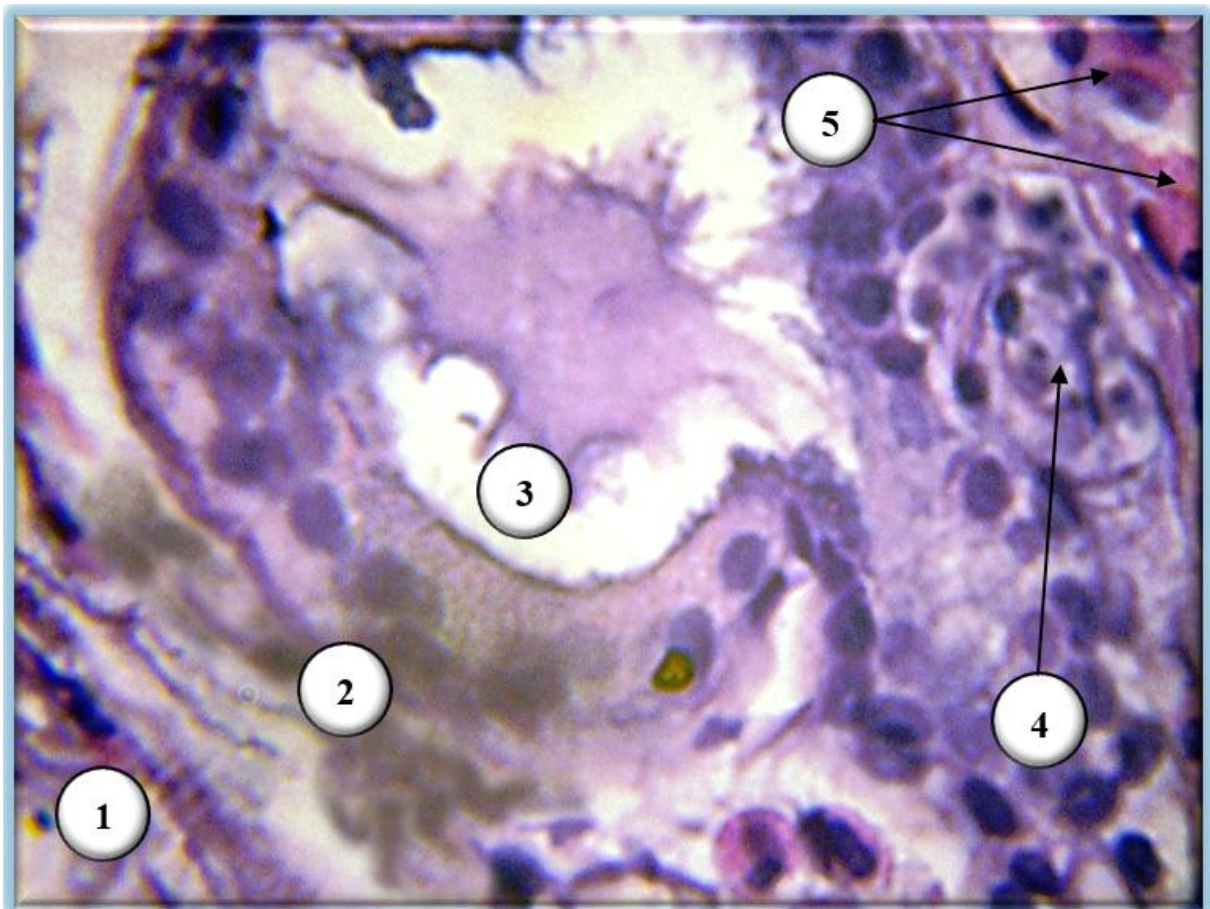
Мікростінка була стоншеною, місцями з ознаками периваскулярного набряку. Навколо венул формувалася найбільш виражене скупчення клітинного інфільтрату, що було зумовлено роллю посткапілярних венул у процесах маргінації та еміграції лейкоцитів.

У частині випадків периваскулярна сполучна тканина візуалізувалась з ознаками гіпергідратації, з вогнищами мікрогеморагій, що свідчить на користь порушення венозного відтоку, активацію ексудативно-клітинної фази запалення та підтримки хронічного персистуючого ушкодження слизової оболонки.

Залозистий компонент слизової оболонки верхньощелепної пазухи при полікістозних змінах зазнає деформації, дилатації протокової системи та нерідко реактивної гіперплазії.

На гістологічних препаратах виявляються кістозно-розширені протоки, деформовані секреторні відділи, накопичення слизового вмісту в просвітах, а також перигландулярна гіпергідратація сполучної тканини і в ній візуалізується лейкоцитарна інфільтрація. Поєднання обструкції міжчасточкових протоків із гіперсекрецією кінцевих секреторних відділів створює морфологічну передумову для формування ретенційно-подібних порожнин у слизовій оболонці верхньощелепного синусу.

У частині випадків кістозні утворення зберігають чіткий зв'язок із залозистими структурами, що проявляється переходом від розширеного протока до більшої порожнини, наявністю епітеліальної вистилки низькопризматичного типу та слизового вмісту. Також нами визначено, що в інших випадках через вторинну перебудову, запалення і фіброз цей зв'язок морфологічно простежується лише фрагментарно або не візуалізується на конкретному гістологічному зрізі, що не виключає протоково-залозистого походження порожнини (рис. 5.32).



Умовні позначки: 1 – сформована кістозна порожнина; 2 – ділянка кістозної порожнини з гнійним ексудатом; 3 – міжчасточкова протока з накопиченим слизовим вмістом; 4 – кінцевий секреторний відділ з ознаками деформації; 5 – лейкоцитарна інфільтрація навколо секреторного відділу.

Рисунок 5.32 – Ремоделювання залозистого компоненту слизової оболонки верхньощелепного синусу ураженою полікістозними змінами з запальним

ексудатом. Парафіновий зріз. Забарвлення: гематоксилін і еозин. Зб.: ок.:10; об.:100.

Нами встановлено, на гістологічних препаратах забарвлених по ван Гізон із дозабарвленням по Харту, що тривале перигландулярне запалення призводить до розвитку фіброзних змін, які додатково погіршують дренаж секрету через компресію дрібних протоків. Це підтримує замкнене коло: запалення – обструкція – ретенція секрету – дилатація – нові структурні ушкодження слизової оболонки верхньощелепного синусу (рис. 5.33).



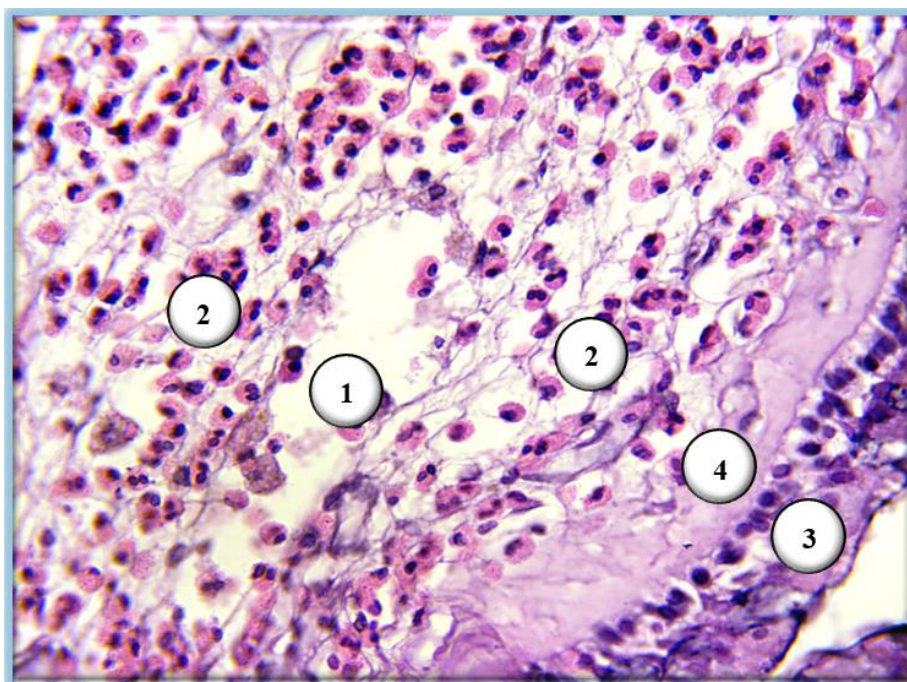
Рисунок 5.33 – Патогенетична схема фіброзно-обструктивних змін слизової оболонки верхньощелепного синусу при полікістозних змінах.

Саме тому, на нашу переконливу думку, ми повинні не лише констатувати наявність кістозних порожнин, а й детально характеризувати стан залозистого

апарату, як одного з головних патогенетичних компонентів у розвитку полікістозних перетворень слизової оболонки верхньощелепних пазух.

При патоморфологічній характеристиці кістоподібних утворень у товщі слизової оболонки верхньощелепного синусу ми дійшли висновку, що кістоподібні утворення при полікістозних змінах можуть бути різного калібру та стадії патоморфологічних змін.

Дрібні мікрокістозні порожнини часто локалізуються перигландулярно або в середніх відділах власної пластинки, тоді як більші порожнини нерідко деформують навколишню тканину, зміщують залозисті елементи і супроводжуються вираженим перикистозним фіброзом волокнистого компонента оточуючої сполучної тканини. Контури порожнин варіюють від рівних до нерівних, що відображає ступінь вторинної перебудови їх стінки. Стінка кістоподібних утворень, як правило, представлена фіброзно-зміненою строю з хронічним запальним лейкоцитарним інфільтратом. Епітеліальна вистилка візуалізувалась суцільною або фрагментарною. Її структура змінювалась від сплющеного одношарового до низькопризматичного епітелію. У деяких порожнинах епітеліальна вистилка не визначалась на частині стінки внаслідок десквамації епітеліоцитів, або їх деструкції (рис. 5.34).

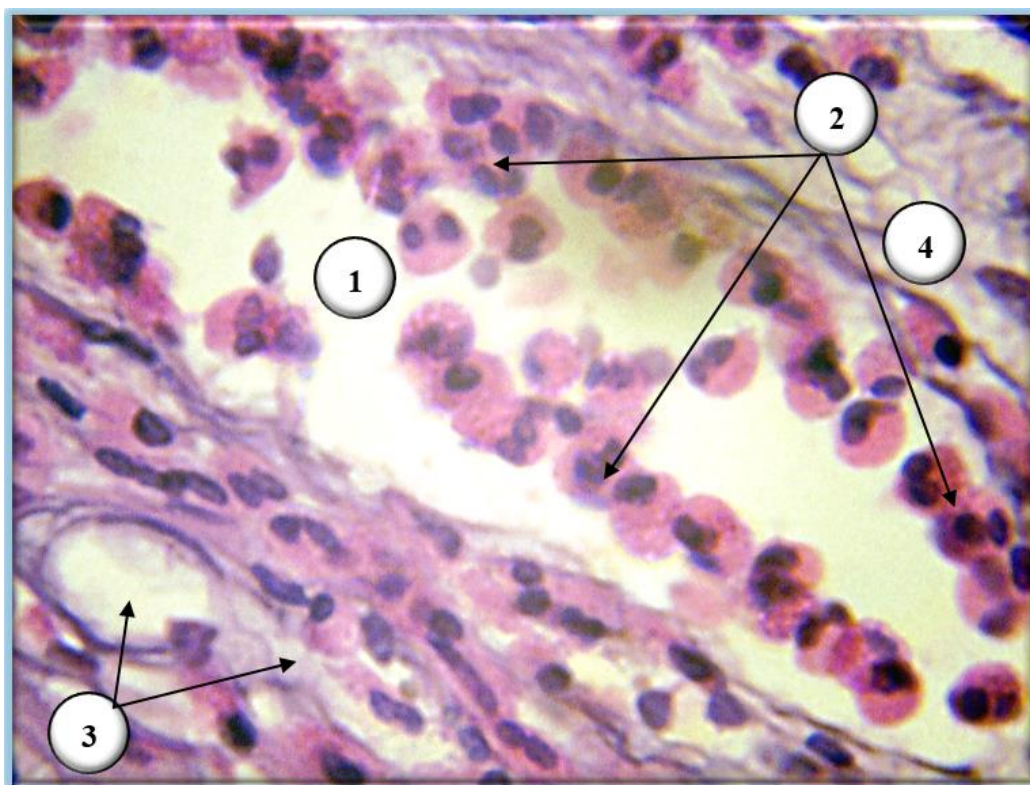


Примітка: підпис і позначення на рисунку 5. 34 на наступній сторінці.

Умовні позначки: 1 – сформована кістозна порожнина; 2 – лейкоцитарно-лімфоцитарний інфільтрат навколо кістозної порожнини; 3 – шар поверхневих епітеліоцитів; 4 – гіпергідратована сполучнотканинна основа.

Рисунок 5.34 – Ремодельовання структурних компонентів слизової оболонки верхньощелепного синусу ураженою полікістозними змінами з лейкоцитарно-лімфоцитарним інфільтратом. Парафіновий зріз. Забарвлення: гематоксилін і еозин. Зб.: ок.:10; об.:40.

Вміст кістозних порожнин визначався, як слизовий, слизово-білковий, слизово-детритний. Іноді на окремих полях зору зустрічались домішки еритроцитів, макрофагів, кристалоподібних субстратів, або продуктів розпаду клітин. Перикистозна зона характеризувалась поєднанням фіброзу волокнистого компонента оточуючої сполучної тканини, судинної дилатації та клітинної інфільтрації. Наявність таких змін свідчить про тривале існування кістозної порожнини і повторні спалахи запальної активності. Тому ми для патогістологічного висновку оцінювали кістоподібні утворення не ізольовано, а в контексті загальної перебудови слизової оболонки. Саме множинність, різностадійність, поєднання з вираженими епітеліальними, залозистими, судинними та стромальними змінами є основою патоморфологічного висновку про полікістозний характер процесу (рис. 5.35).



Умовні позначки: 1 – кістозна порожнина; 2 – лейкоцитарно-лімфоцитарний конгломерація у просвіті кістозної порожнини; 3 – накопичення слизово-детритного вмісту; 4 – гіпергідратована сполучнотканинна основа.

Рисунок 5.35 – Ремоделювання структурних компонентів слизової оболонки верхньощелепного синусу ураженою полікістозними змінами з лейкоцитарно-лімфоцитарним інфільтратом. Парафіновий зріз. Забарвлення: гематоксилін і еозин. Зб.: ок.:10; об.:100.

Сукупність виявлених патоморфологічних ознак дозволяє розглядати полікістозні зміни слизової оболонки верхньощелепної пазухи, як результат багатофакторного прогресуючого ремоделювання. Порушення дренажу і вентиляції пазухи, хронічне запалення, судинна дисфункція, секреторний застій та репаративно-фіброзні процеси взаємно посилюють один одного. Унаслідок цього формуються не лише кістоподібні порожнини, але й стійка структурна перебудова всієї слизової оболонки.

На нашу думку, спочатку переважають ексудативно-судинні зміни: повнокров'я мікросудин, набряк, плазморрагія, гіперсекреція та дилатація окремих залозистих елементів.

Подальша персистенція процесу сприяє хронізації цих змін у вигляді ретенційних розширень, множинних порожнин, перигландулярного та перикистозного фіброзу волокнистого компоненту оточуючої сполучної тканини, лімфоплазмоцитарної інфільтрації, осередків метаплазії покривного епітелію. Таким чином, функціонально-зворотні реакції поступово переходять у структурно зафіксований фенотип формування полікістозних змін слизової оболонки верхньощелепного синусу. Після проведеного дослідження ми вважаємо, що патоморфологічну інтерпретацію полікістозних змін слизової оболонки верхньощелепних пазух доцільно виокремлювати на три взаємопов'язані компоненти ремоделювальних процесів: ексудативно-судинний, секреторно-ретенційний і продуктивно-ремоделювальний. Співвідношення цих компонентів у конкретному випадку визначає морфологічну картину, вираженість кістозної перебудови та ступінь хронізації. Саме це співвідношення, на нашу думку доцільно використовувати при патоморфологічному аналізі полікістозних змін у слизовій оболонці верхньощелепного синусу (рис. 5.36).



Рисунок 5.36 – Схема послідовного формування полікістозних змін слизової оболонки верхньощелепних пазух за даними патоморфологічного дослідження.

Таким чином, полікістозні зміни слизової оболонки верхньощелепних пазух людини є морфологічним відображенням тривалого хронічного запально-ремоделювального процесу, у якому поєднуються епітеліальна дисфункція, секреторно-ретенційні механізми, судинні порушення мікроциркуляції, стромальний набряк і фіброз, а також стійка місцева імунна відповідь. Множинність кістоподібних порожнин, їх різностадійність і поєднання з реактивною перебудовою інших структурних компонентів є ключовими патоморфологічними ознаками цього процесу.

Висновки до підрозділу 5.2.1

1. Встановлено, що при полікістозних змінах слизова оболонка верхньощелепного синусу зазнає вираженої структурної перебудови, що проявляється дезорганізацією її гістоархітекtonіки, формуванням множинних кістоподібних порожнин, стромальним набряком, запальною інфільтрацією та фіброзною трансформацією власної пластинки.

2. Доведено, що полікістозні зміни супроводжуються достовірним ушкодженням покривного епітелію: середня товщина епітеліального шару зменшується з **42,22 мкм** у неуразеній слизовій оболонці до **31,12 мкм** при полікістозних змінах, тобто в **1,36 рази ($p < 0,05$)**, а середня кількість війчастих епітеліоцитів знижується з **34,82** до **22,64** у 10 полях зору, також в **1,36 рази ($p < 0,05$)**, що свідчить про порушення мукоциліарного кліренсу.

3. Встановлено різноспрямовану перебудову секреторного апарату слизової оболонки: середня кількість келихоподібних клітин при полікістозних змінах зростає з **14,82** до **26,04** у 10 полях зору, тобто в **1,76 рази ($p < 0,05$)**, тоді як у ділянках полікістозних змін із запаленням знижується до **7,02**, що є меншим у **2,11 рази** порівняно з нормою та в **3,71 рази** порівняно з незапаленими полікістозними ділянками ($p < 0,05$). Це відображає послідовний перехід від гіперсекреції до виснаження секреторної функції.

4. Доведено, що одним із провідних механізмів ремоделювання є порушення мікроциркуляції. Середній діаметр артеріол зменшується з **11,04 мкм** у нормі до **9,02 мкм** при полікістозних змінах і до **6,78 мкм** при їх поєднанні із запаленням, тобто в **1,22** та **1,63 рази** відповідно; при цьому між двома патологічними групами показник відрізняється в **1,33 рази ($p < 0,05$)**. Це підтверджує розвиток вазоконстрикторної перебудови резистивної ланки гемомікроциркуляторного русла.

5. Встановлено, що капілярна ланка мікроциркуляції при полікістозних змінах реагує фазово: середній діаметр капілярів збільшується з **4,84 мкм** до **6,42 мкм**, тобто в **1,33 рази ($p < 0,05$)**, однак у ділянках із супутнім

запаленням зменшується до **3,22 мкм**, що в **1,51 рази** менше, ніж при неускладнених полікістозних змінах. Такі зміни відображають поєднання повнокров'я, стазу та підвищеної проникності мікросудин.

6. Доведено, що венулярна ланка найбільшою мірою відображає застійно-дисциркуляторний компонент патологічного процесу: середній діаметр венул збільшується з **7,68 мкм** у нормі до **8,67 мкм** при полікістозних змінах і до **9,88 мкм** при полікістозних змінах із запаленням, тобто в **1,13** та **1,29 рази** відповідно; між патологічними групами показник зростає ще в **1,14 рази**.

7. Сукупність цих змін, разом із перигландулярним і перикистозним фіброзом, свідчить про перехід функціонально-зворотних ексудативно-судинних реакцій у структурно фіксований фенотип полікістозного ремоделювання слизової оболонки верхньощелепного синусу.

5.2.2. Імуногістохімічна характеристика структурних компонентів слизової оболонки верхньощелепних пазух ураженою полікістозними змінами

Імуногістохімічне дослідження слизової оболонки верхньощелепних пазух при полікістозних змінах дає змогу деталізувати клітинні та тканинні механізми хронічного ремоделювання, уточнити інтенсивність місцевої проліферативної відповіді, характер імунозапальної інфільтрації та ступінь перебудови мікроциркуляторного русла. Використання маркерів Ki-67, CD68, CD20, CD3 та CD34 дозволяє комплексно оцінити взаємозв'язок між епітеліальними, стромальними, імунокомпетентними та судинними компонентами слизової оболонки в умовах тривалого патологічного процесу.

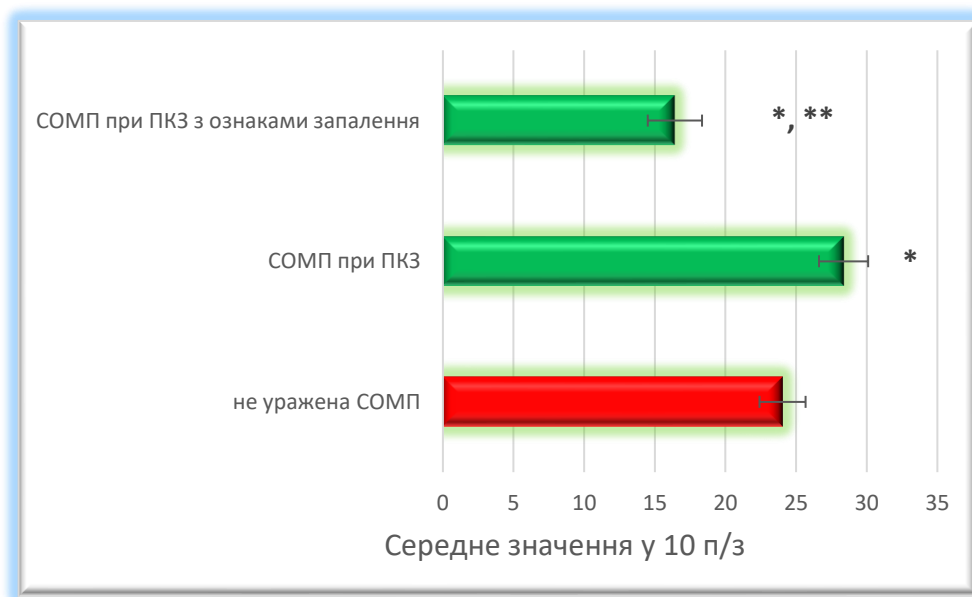
При морфометричному аналізі і статистичній обробці отриманих даних нами встановлена статистично достовірна при $p < 0,05$ зміна Ki-67 імунопозитивних структур, яка носила різноплановий характер.

Так нами визначено, що середня кількість Ki-67 імунопозитивних структур слизової оболонки верхньощелепного синусу чітко статистично достовірно при $p < 0,05$, варіює при полікістозних змінах у порівнянні з

аналогічним показником у слизовій оболонці неуразеній патологічними змінами і залежить від фази запального процесу.

Так морфометрично визначено, що вищезазначений показник змінювався в залежності від стану мікрооточення. У зонах кістозного розшарування визначалось збільшення їх середньої кількості статистично достовірно при $p < 0,05$ у 1,18 разів у порівнянні з аналогічним показником Кі-67-імунореактивності слизової оболонки неуразеною патологічним процесом.

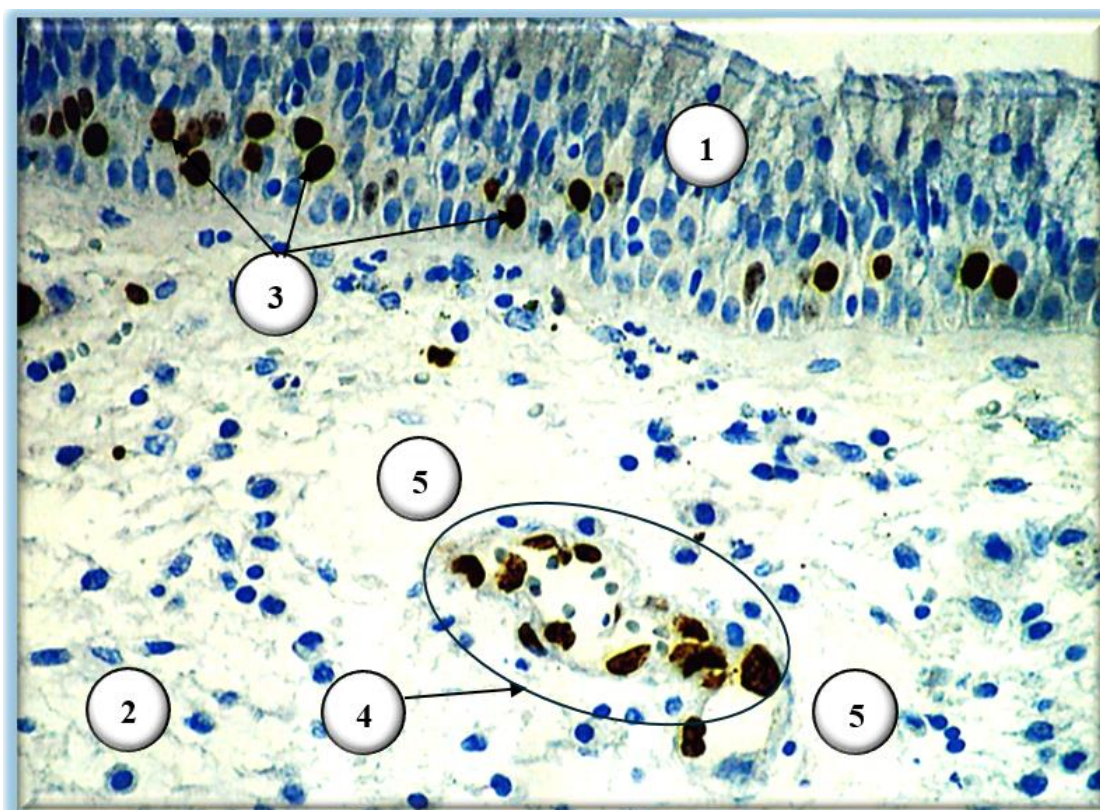
У слизовій оболонці ураженою процесами кістоутворення, з ознаками запального процесу, навпаки, визначалось зменшення середньої кількості Кі-67 імунопозитивних структур, а показник середньої кількості цих структурних елементів навпаки статистично достовірно при $p < 0,05$ зменшувався у 1,72 рази у порівнянні з аналогічним показником слизової оболонки не ураженою патологічним процесом (рис. 5.37).



Примітка: * – статистично значуща різниця при $p < 0,05$ у порівнянні з показниками слизової оболонки верхньощелепного синусу не ураженою патологічним процесом; ** – статистично значуща різниця при $p < 0,05$ у порівнянні з показниками слизової оболонки верхньощелепного синусу ураженою полікістозними змінами і слизової оболонки верхньощелепного синусу ураженою полікістозними змінами у поєднанні запальним процесом.

Рисунок 5.37 – Морфометрична характеристика зміни середніх показників Кі-67 імунопозитивних структур слизової оболонки верхньощелепного синусу при полікістозних змінах.

При полікістозних змінах слизової оболонки верхньощелепних пазух без виражених осередків активного запалення імуногістохімічна картина, характеризувалась помірною активацією проліферативних і репаративних

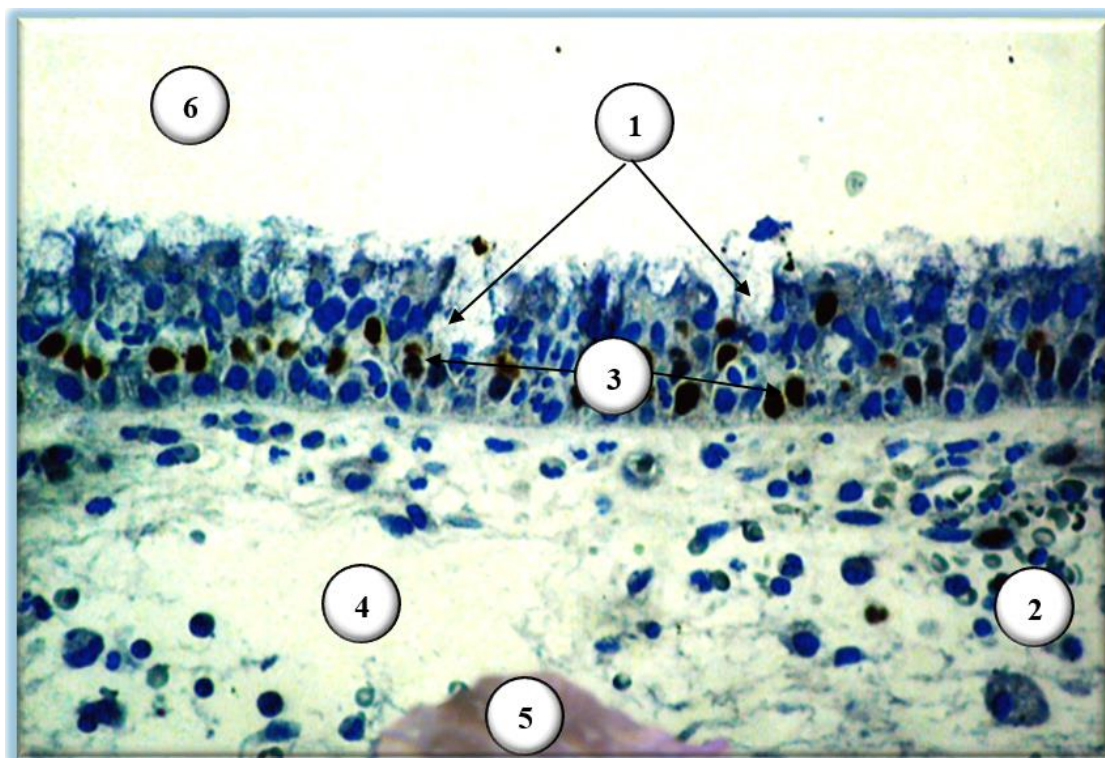


процесів у поєднанні з хронічною, але відносно впорядкованою клітинною Кі-67-позитивною інфільтрацією. У ділянках кістоподібного ремоделювання, збережених фрагментів респіраторного епітелію, гіперплазованих або дилатованих залозистих елементів визначалось підвищення середньої кількості Кі-67-позитивних ядер переважно в базальних шарах покривного епітелію та в окремих клітинах залозистого компоненту. Такі процеси відображають напруження регенераторних механізмів, спрямованих на підтримання цілісності епітеліального покриву при полікістозних змінах (рис. 5.38).

Умовні позначки: 1 – слизова оболонка верхньощелепного синусу; 2 – сполучнотканинна основа; 3 – Кі67- позитивні структури (ядерна реакція епітеліоцитів базального шару); 4 – Кі67- позитивні структури (ядерна реакція епітеліоцитів залозистого компонента); 5 – кістозні порожнини навколо залозистого компонента.

Рисунок 5.38 – Розподіл Кі67-імунореактивних структур слизової оболонки верхньощелепного синусу людини ураженою полікістозними змінами. Парафіновий зріз. Забарвлення: імуногістохімічна реакція з Кі67-позитивним антигеном із дозabarвленням гематоксиліном Майєра. Збільшення: ок.10, об.40.

Разом із тим, нами визначено, що за наявності полікістозних змін, поєднаних із вогнищами запалення, середня кількість Кі-67-імунопозитивних клітин, навпаки зменшується, однак таке зменшення вищезначеного показника має нерівномірний, фрагментарний характер. Найбільша щільність проліферуючих клітин візуалізувалась у ділянках крайового епітеліального ушкодження, поблизу кістозних порожнин, у зонах реактивної гіперплазії епітелію та в окремих проліферативно активних фрагментах залозистого компонента. Водночас у полях із вираженою дистрофією, деструкцією



епітеліального пласта кількість Ki-67-позитивних елементів різко знижувалась, що свідчить про виснаження компенсаторно-відновних можливостей слизової оболонки верхньощелепного синусу. Таким чином для запалених полікістозних ділянок найбільш характерною ознакою є не просто зниження процесів проліферації, а її структурна дезорганізація (рис. 5.39).

Умовні позначки: 1 – десквамація епітеліоцитів епітеліального пласту; 2 – сполучнотканинна основа; 3 – Ki67- позитивні структури (ядерна реакція епітеліоцитів базального шару); 4 – кістозна порожнина; 5 – слизово-детритний гнійний конгломерат; 6 – порожнина верхньощелепного синусу.

Рисунок 5.39 – Розподіл Ki67-імунореактивних структур слизової оболонки верхньощелепного синусу людини ураженою полікістозними змінами з вогнищами запального процесу. Парафіновий зріз. Забарвлення: імуногістохімічна реакція з Ki67-позитивним антигеном із дозabarвленням гематоксиліном Майєра. Збільшення: ок.10, об.40.

Експресія CD68 у слизовій оболонці, ураженій полікістозними змінами, чітко відображає наростання макрофагальної ланки місцевої клітинної відповіді. При морфометричному аналізі і статистичній обробці отриманих даних нами встановлена статистично достовірна при $p < 0,05$ зміна CD68 імунопозитивних структур, яка носила однонаправлений характер.

Так нами визначено, що середня кількість CD68 імунопозитивних структур слизової оболонки верхньощелепного синусу чітко статистично достовірно при $p < 0,05$, варіює при полікістозних змінах у порівнянні з аналогічним показником у слизовій оболонці неураженої патологічними змінами і залежить від фази запального процесу.

Так морфометрично визначено, що у зонах кістозного розшарування визначалось збільшення їх середньої кількості статистично достовірно при

$p < 0,05$ у 1,43 рази у порівнянні з аналогічним показником CD68-імунореактивності слизової оболонки не ураженою патологічним процесом.

У слизовій оболонці ураженою процесами кістоутворення, з ознаками запального процесу, теж, визначалось збільшення середньої кількості CD68 імунопозитивних структур, а показник середньої кількості цих структурних елементів теж статистично достовірно при $p < 0,05$ збільшувався у 1,74 рази у порівнянні з аналогічним показником слизової оболонки не ураженою патологічним процесом.

Звертає на себе той факт, що при порівнянні середньої кількості CD68-імунореактивних структур у слизовій оболонці верхньощелепної пазухи з полікістозними змінами без вогнищ запального інфільтрату і слизової оболонки ураженої полікістозними змінами з вогнищами запального процесу середня кількість макрофагів теж статистично достовірно при $p < 0,05$ збільшувалась у 1,21 рази, що свідчить про розвиток тенденції до нарощування CD68-імунореактивності (рис. 5.40).

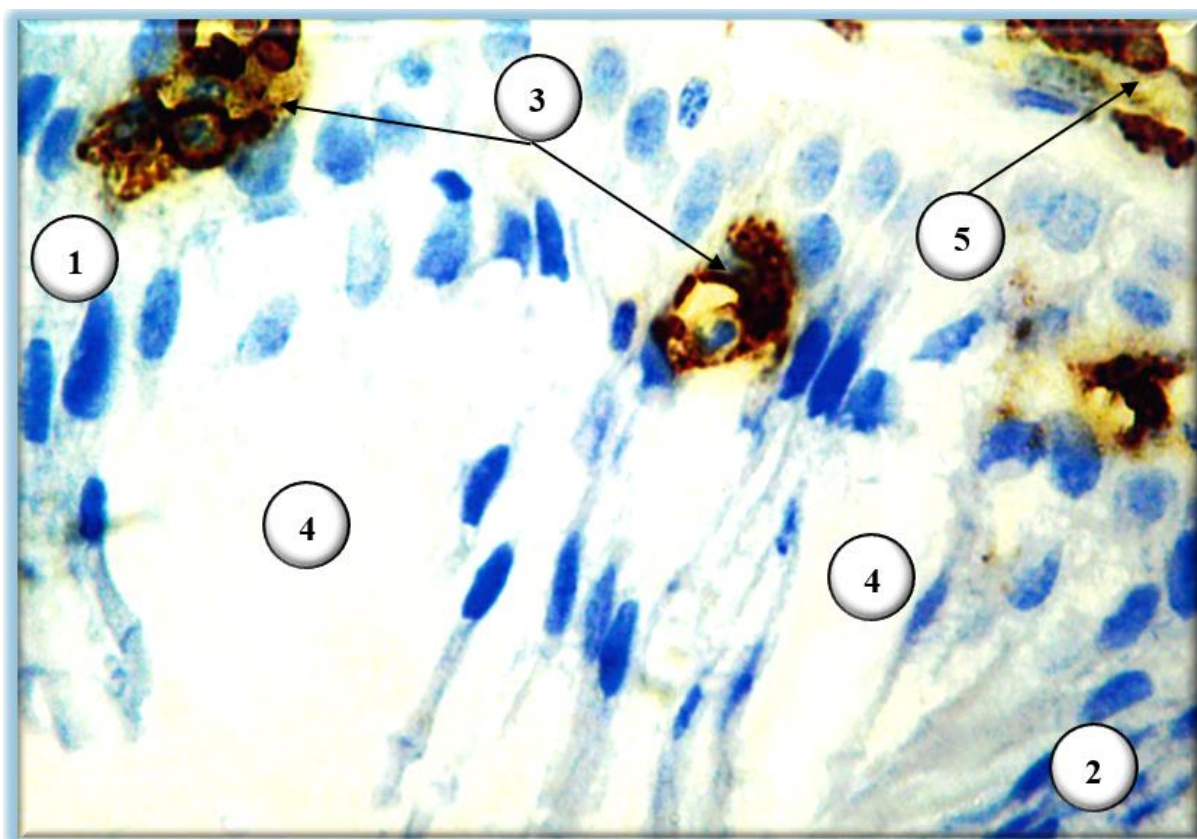


Примітка: * – статистично значуща різниця при $p < 0,05$ у порівнянні з показниками слизової оболонки верхньощелепного синусу не ураженою патологічним процесом; ** – статистично значуща різниця при $p < 0,05$ у порівнянні з показниками слизової оболонки верхньощелепного синусу ураженою

полікістозними змінами і слизової оболонки верхньощелепного синусу ураженою полікістозними змінами у поєднанні запальним процесом.

Рисунок 5.40 – Морфометрична характеристика зміни середніх показників CD68-імунопозитивних структур слизової оболонки верхньощелепного синусу при полікістозних змінах.

При неускладнених полікістозних змінах CD68-позитивні клітини, як правило, локалізувались у власній пластинці слизової оболонки, перигландулярно, периваскулярно та в ділянках навколо кістозних порожнин. Помірне збільшення їх середньої кількості ми трактуємо, як прояв тривалого низькоінтенсивного фагоцитарного контролю, спрямованого на елімінацію слизового детриту, продуктів деградації клітин і компонентів зміненого міжклітинного матриксу (рис. 5.41).



Умовні позначки: 1 – фібробласти у сполучнотканинній основі;
2 – сполучнотканинна основа; 3 – CD68-позитивні клітини навколо кістозних

порожнин; 4 – кістозні порожнини; 5 – CD68-позитивні клітини у власній пластинці.

Рисунок 5.41 – Розподіл CD68-імунореактивних структур слизової оболонки верхньощелепного синусу людини ураженою полікістозними змінами. Парафіновий зріз. Забарвлення: імуногістохімічна реакція з CD68-позитивним антигеном із дозabarвленням гематоксиліном Майєра. Збільшення: ок.10, об.100.

Нами визначено, що у разі приєднання осередкового запалення середня кількість CD68-позитивних клітин, збільшується суттєвіше. Макрофаги концентруються не лише в перикистозних зонах, а й у ділянках ерозивного ушкодження епітеліального шару, поблизу скупчень детриту, та в осередках активного фіброзоутворення

Зростання щільності CD68-позитивних клітин у таких випадках ми розглядаємо, як морфологічний еквівалент переходу від відносно стабілізованого хронічного процесу до його активованої фази, коли макрофаги набувають не тільки фагоцитуючої, а й регуляторної ролі, беручи участь у локалізації вогнищ запалення, стимуляції фібробластів та перебудові тканинного мікрооточення.

T-лімфоцитарний компонент місцевої імунної відповіді, що виявляється за допомогою маркера CD3, при полікістозних змінах слизової оболонки верхньощелепних пазух, представлений більшою мірою, ніж у морфологічно неушкодженій слизовій оболонці.

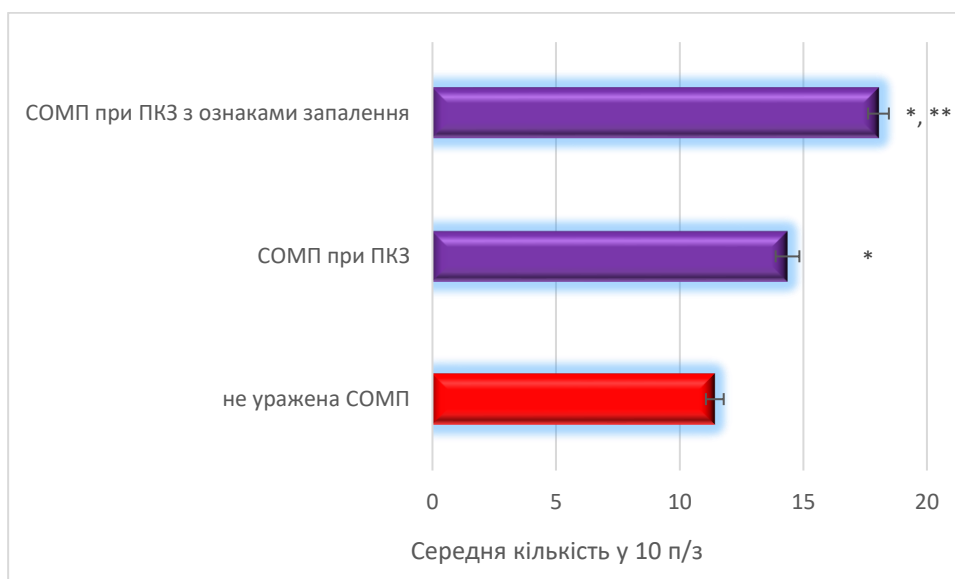
Так нами визначено, що середня кількість CD3-імунопозитивних структур слизової оболонки верхньощелепного синусу чітко статистично достовірно при $p < 0,05$, варіює при полікістозних змінах у порівнянні з аналогічним показником у слизовій оболонці неураженої патологічними змінами.

Так морфометрично визначено, що у зонах кістозного розшарування визначалось збільшення їх середньої кількості, статистично достовірно при

$p < 0,05$ у 1,26 рази у порівнянні з аналогічним показником CD3-імунореактивності слизової оболонки не ураженою патологічним процесом.

У слизовій оболонці ураженою процесами кістоутворення, з ознаками запального процесу, теж, визначалось збільшення середньої кількості CD68 імунопозитивних структур, а показник середньої кількості цих структурних елементів теж статистично достовірно при $p < 0,05$ збільшувався у 1,58 рази у порівнянні з аналогічним показником слизової оболонки не ураженою патологічним процесом.

Також звертає на себе той факт, що при порівнянні середньої кількості CD3-імунореактивних структур у слизовій оболонці верхньощелепної пазухи з полікістозними змінами без вогнищ запального інфільтрату і слизової оболонки ураженої полікістозними змінами з вогнищами запального процесу середня кількість Т-лімфоцитів теж статистично достовірно при $p < 0,05$ збільшувалась у 1,26 рази, що свідчить про розвиток тенденції до нарощування CD3-імунореактивності (рис. 5.42).



Примітка: * – статистично значуща різниця при $p < 0,05$ у порівнянні з показниками слизової оболонки верхньощелепного синусу не ураженою патологічним процесом; ** – статистично значуща різниця при $p < 0,05$ у порівнянні з показниками слизової оболонки верхньощелепного синусу ураженою

полікістозними змінами і слизової оболонки верхньощелепного синусу ураженою полікістозними змінами у поєднанні запальним процесом.

Рисунок 5.42 – Морфометрична характеристика зміни середніх показників CD3-імунопозитивних структур слизової оболонки верхньощелепного синусу при полікістозних змінах.

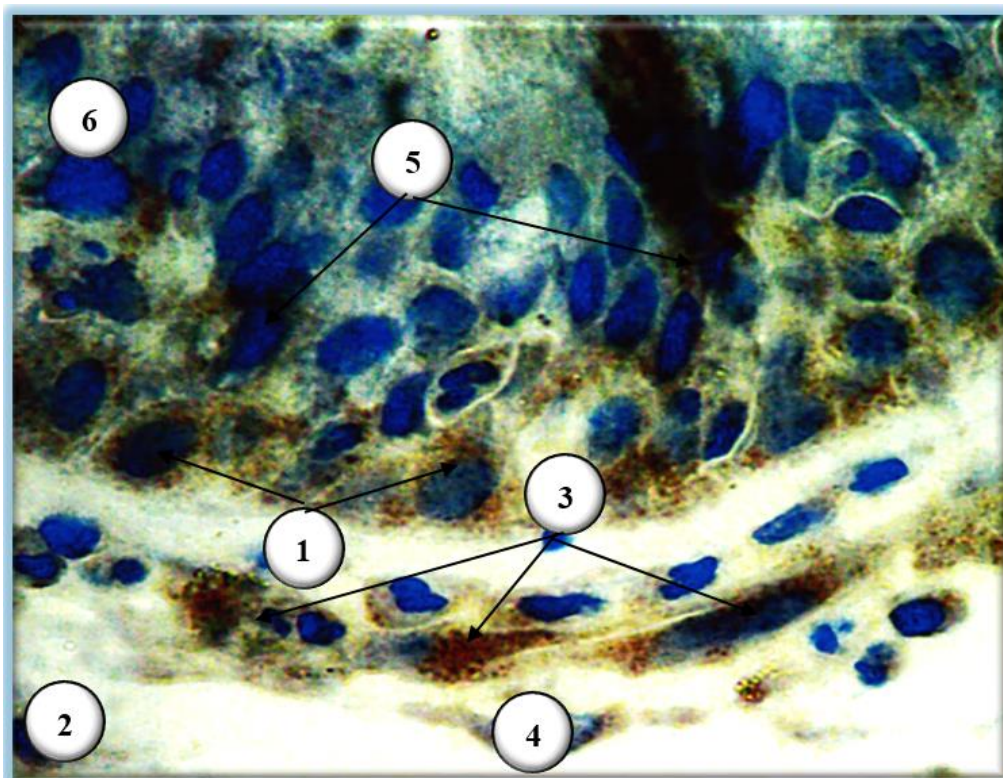
На гістологічних препаратах візуалізувалось, що CD3-позитивні клітини формували дифузні субепітеліальні, периваскулярні та перигландулярні скупчення, що на нашу думку, відображає хронічну антигенну стимуляцію в умовах тривалої персистенції патологічного процесу.

Помірне підвищення їх середньої кількості при полікістозних змінах без активного запалення узгоджується з хронічним перебігом захворювання та збереженням постійної клітинно-опосередкованої імунної відповіді що підтверджується даними морфометричного дослідження і чітко корелює при проведенні статистичного аналізу (рис. 5.43).

У ділянках полікістозних змін із запальними вогнищами середня кількість CD3-позитивних клітин, зростала більш відчутно, причому їх розподіл ставав щільнішим і менш рівномірним. CD3-позитивні клітини переважали в зонах мікросудинної реакції, поблизу ділянок епітеліального ушкодження та в периферичних відділах лімфоцитарного інфільтрату.

Домінування CD3-позитивної популяції над CD20-позитивною в осередках активного запалення свідчить про провідну роль клітинно-опосередкованих механізмів у підтриманні хронічного ушкодження слизової оболонки та у формуванні умов для подальшого ремоделювання тканини слизової оболонки верхньощелепного синусу.

Також нами визначено, що середня кількість CD20-імунопозитивних структур слизової оболонки верхньощелепного синусу чітко статистично достовірно при $p < 0,05$, варіює при полікістозних змінах у порівнянні з аналогічним показником у слизовій оболонці неуразеній патологічними змінами.



Умовні позначки: 1 – нетипове маркування епітеліоцитів базального шару; 2 – сполучнотканинна основа; 3 – CD3-позитивні клітини навколо кістозних порожнин і під власною пластинкою; 4 – кістозні порожнини; 5 – CD68-позитивні клітини у епітеліальному шарі; 6 – епітеліальний пласт слизової оболонки.

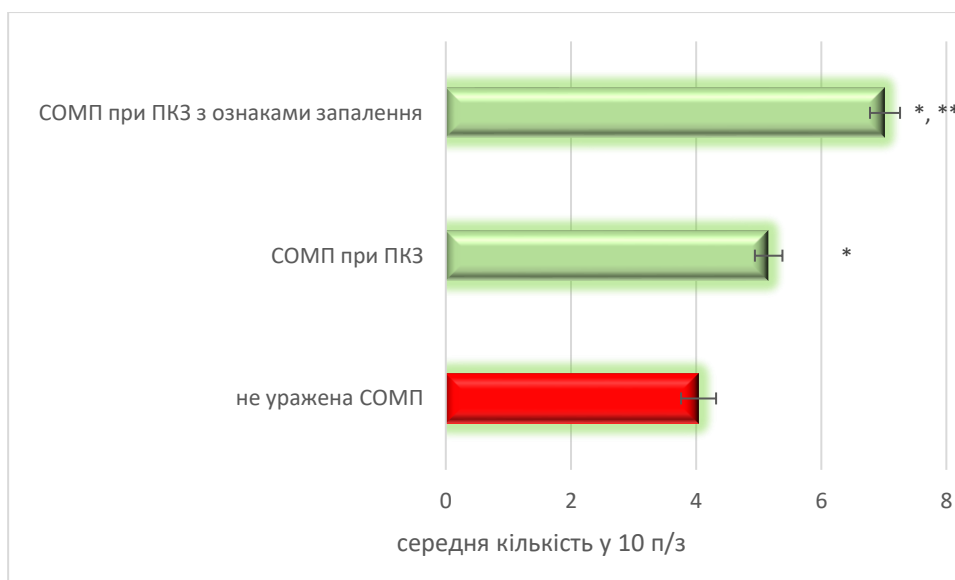
Рисунок 5.43 – Розподіл CD3-імунореактивних структур слизової оболонки верхньощелепного синусу людини ураженою полікістозними змінами. Парафіновий зріз. Забарвлення: імуногістохімічна реакція з CD3-позитивним антигеном із дозбарвленням гематоксиліном Майєра. Збільшення: ок.10, об.100.

Так морфометрично визначено, що у зонах кістозного розшарування визначалось збільшення їх середньої кількості, статистично достовірно при $p < 0,05$ у 1,28 рази у порівнянні з аналогічним показником CD20-імунореактивності слизової оболонки неуразеною патологічним процесом.

У слизовій оболонці ураженою процесами кістоутворення, з ознаками запального процесу, теж, визначалось збільшення середньої кількості CD20

імунопозитивних структур, а показник середньої кількості цих структурних елементів теж статистично достовірно при $p < 0,05$ збільшувався у 1,74 рази у порівнянні з аналогічним показником слизової оболонки не ураженою патологічним процесом.

Також звертає на себе той факт, що при порівнянні середньої кількості CD20-імунореактивних структур у слизовій оболонці верхньощелепної пазухи з полікістозними змінами без вогнищ запального інфільтрату і слизової оболонки ураженої полікістозними змінами з вогнищами запального процесу середня кількість Т-лімфоцитів теж статистично достовірно при $p < 0,05$ збільшувалась у 1,36 рази, що свідчить про розвиток тенденції до нарощування CD20-імунореактивності (рис. 5.44).



Примітка: * – статистично значуща різниця при $p < 0,05$ у порівнянні з показниками слизової оболонки верхньощелепного синусу не ураженою патологічним процесом; ** – статистично значуща різниця при $p < 0,05$ у порівнянні з показниками слизової оболонки верхньощелепного синусу ураженою полікістозними змінами і слизової оболонки верхньощелепного синусу ураженою полікістозними змінами у поєднанні запальним процесом.

Рисунок 5.44 – Морфометрична характеристика зміни середніх показників CD20-імунопозитивних структур слизової оболонки верхньощелепного синусу при полікістозних змінах.

CD20-позитивні клітини при полікістозних змінах без ознак вираженого запального процесу, візуалізуються на гістологічних препаратах меншою мірою, ніж CD3-позитивні елементи. Їх середня кількість, однак, була підвищеною порівняно з умовною нормою, що відображає включення гуморальної ланки місцевої імунної відповіді в тривалий патологічний процес. CD20-позитивні клітини розташовувались переважно в глибших відділах власної пластинки, перигландулярно та периваскулярно, іноді у вигляді невеликих осередкових скупчень.

За наявності вогнищ запалення середня кількість CD20-позитивних клітин, підвищувалась істотніше, ніж у неускладнених полікістозних ділянках. Їх накопичення поблизу кістозно змінених структур, у складі лімфоплазмочитарних інфільтратів і в зонах тривалого антигенного навантаження відображає активацію місцевої гуморальної відповіді. На деяких гістологічних препаратах CD20-позитивні клітини формували більш щільні коагломерати або навпаки набували тенденції до вузликового розташування, це на нашу думку свідчить про ознаку більш глибокої імунної перебудови слизової оболонки в умовах хронізації запального процесу.

Оцінка CD34-експресії надала нам можливість простежити характер перебудови мікроциркуляторного русла при полікістозних змінах слизової оболонки верхньощелепних пазух. За відсутності активного запалення CD34-позитивні структури визначались у складі ендотеліальної вистилки судин власної пластинки, насамперед капілярів і посткапілярних венул, а також у ділянках реактивної мікросудинної дилатації. При цьому середня кількість CD34-позитивних судинних профілів була помірно підвищеною, що відображає ендотеліальну активацію та адаптивне ремоделювання судинної мережі у відповідь на хронічний набряк, гіпоксію й порушення дренажу (рис. 5.26).

У полікістозно зміненій слизовій оболонці з вогнищами запалення CD34-імунореактивність ставала більш вираженішою. Збільшення середньої кількості CD34-позитивних мікросудин, поява дрібних новоутворених судинних профілів

та підсилення інтенсивності маркування ендотелію свідчило про активацію ангиогенезу і про напруження компенсаторних механізмів мікроциркуляції. Водночас поєднання більшої кількості CD34-позитивних судин із морфологічними ознаками стазу, плазморрагії та периваскулярного набряку вказувало на те, що неоангіогенез у таких умовах не забезпечує повноцінного відновлення тканинної перфузії

Комплексна оцінка всіх використаних імуногістохімічних маркерів дозволяє нам вважати, що при полікістозних змінах слизової оболонки верхньощелепних пазух формується взаємопов'язаний каскад морфологічних реакцій, який включає помірно активовану проліферацію епітеліальних і залозистих елементів, хронічну макрофагально-лімфоцитарну інфільтрацію та перебудову мікросудинного русла. При приєднанні вогнищ запалення цей каскад стає більш інтенсивним і структурно неоднорідним: зростає середня кількість Ki-67-, CD68-, CD3-, CD20- та CD34-позитивних елементів, але така імуногістохімічна активація поєднується з поглибленням дистрофічних, метапластичних, ексудативних і фіброзних змін.

Таким чином, імуногістохімічний профіль слизової оболонки верхньощелепних пазух при полікістозних змінах відображає перехід від відносно компенсованого хронічного ремоделювання до більш активного імунозапального та деструктивно-репаративного фенотипу. Визначено, що без вираженого запального компонента переважають помірні проліферативні, макрофагальні, Т-лімфоцитарні та ендотеліальні реакції з обмеженим залученням В-клітинної ланки, тоді як за наявності вогнищ запалення всі зазначені показники набувають більшої вираженості та морфологічної варіабельності.

Висновки до підрозділу 5.2.2.

1. Встановлено, що при полікістозних змінах слизової оболонки верхньощелепного синусу імуногістохімічний профіль набуває ознак

хронічного ремоделювання з активацією проліферативної, макрофагальної, Т- і В-лімфоцитарної ланок місцевої імунної відповіді. Зокрема, середня кількість Кі-67-позитивних структур зростає з 24,04 до 28,36 у 10 полях зору, тобто у 1,18 раза, CD68-позитивних – з 4,16 до 5,96 у 1,43 раза, CD3-позитивних – з 11,42 до 14,36 у 1,26 раза, а CD20-позитивних – з 4,04 до 5,16 у 1,28 раза.

2. Доведено, що приєднання вогнищ запалення супроводжується посиленням імунозапальної інфільтрації та перебудови тканинного мікрооточення. У цій групі середня кількість CD68-позитивних клітин досягає 7,12 у 10 полях зору, що у 1,74 рази більше за умовну норму та у 1,19 рази більше, ніж при неускладнених полікістозних змінах; CD3-позитивних клітин – 18,04, що у 1,58 рази перевищує норму та у 1,26 рази – показник при полікістозних змінах без запалення; CD20-позитивних клітин – 7,02, що у 1,74 раза більше за норму та у 1,36 раза більше, ніж при полікістозних змінах без запального компонента.

3. Встановлено, що проліферативна активність слизової оболонки при полікістозних змінах має фазний характер. За відсутності вираженого запалення середня кількість Кі-67-позитивних структур підвищується до 28,36 у 10 полях зору, що відображає напруження регенераторно-репаративних процесів, тоді як за наявності вогнищ запалення вона знижується до 16,42, тобто в 1,46 раза порівняно з неускладненими полікістозними змінами та в 1,46 раза нижче від умовної норми, що свідчить про виснаження проліферативного потенціалу і дезорганізацію відновних механізмів.

4. Доведено, що в клітинному складі імунозапального інфільтрату при полікістозних змінах домінує Т-лімфоцитарна ланка над В-лімфоцитарною. Так, середня кількість CD3-позитивних клітин становить 14,36 і 18,04 у 10 полях зору відповідно при полікістозних змінах без і з ознаками запалення, тоді як CD20-позитивних – 5,16 і 7,02. Це свідчить про провідну роль клітинно-опосередкованих механізмів у підтриманні хронічного патологічного процесу у слизовій оболонці верхньощелепного синусу.

5. Встановлено, що зростання середньої кількості CD68-позитивних макрофагів від 4,16 у нормі до 5,96 при полікістозних змінах і до 7,12 у 10 полях зору при полікістозних змінах із запаленням відображає послідовне наростання фагоцитарно-регуляторної активності макрофагальної ланки, пов'язаної з елімінацією клітинного детриту і регуляцією запального процесу.

6. Обґрунтовано, що імуногістохімічний фенотип слизової оболонки верхньощелепної пазухи при полікістозних змінах відображає перехід від відносно компенсованого хронічного ремоделювання до активного імунозапального та деструктивно-репаративного процесу. Для неускладнених полікістозних змін характерне помірне підвищення Ki-67, CD68, CD3 і CD20, тоді як при поєднанні з вогнищами запалення найбільш виразно зростають CD68, CD3 та CD20, а показник Ki-67 знижується до 16,42 у 10 полях зору, що відображає поглиблення дистрофічних і дегенеративних змін у слизовій оболонці верхньощелепної пазухи.

Основні положення та результати цього підрозділу висвітлені в таких публікаціях:

1. Reshetniak IS, Yeroshenko GA, Bezeha MI, Loburets VV, Shevchenko KV. Morphological features of the maxillary sinus mucosa with inflammatory polycystic changes. 2025; 21(93):193-5.

2. Решетняк ІС. Мікотичне ураження слизової оболонки максиллярного синусу з полікістозними змінами. Матеріали XVI науково-практичної конференції з міжнародною участю «Спеціальні питання діагностики та лікування захворювань лор-органів, краніофациальної ділянки та органа зору». – 19 квітня 2024, Київ. – С. 70-71.

3. Решетняк ІС. Діагностика та комбіноване лікування грибкового максиліту з полімікрокістозними змінами. Матеріали науково-практичної конференції «Діагностика та лікування в оториноларингології в сучасних умовах». – 30.09.2024-01.10.2024, Івано-Франківськ. – С. 106.

4. Решетняк ІС. Полімікростоз слизової оболонки максиллярного синуса грибової етіології. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених «Медична наука 2024». – 5 грудня 2024, Полтава. – С. 54-56.

5. Решетняк ІС, Безега МІ, Полапа ПВ. Діагностика та комбіноване лікування верхньощелепного синуситу з кістозними змінами та грибовою інвазією. Матеріали науково-практичної конференції оториноларингологів України «Сучасні стратегії діагностики, лікування та реабілітації в оториноларингології». – 28-30 вересня 2025, Івано-Франківськ. –С.89.

РОЗДІЛ 6. АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

6.1. Аналіз результатів клінічного дослідження пацієнтів із ХВС

У загальній структурі патології ЛОР-органів рівень розповсюдженості ХВС не має тенденції до зменшення. Актуальність дослідження ХВС пов'язана насамперед із тим, що досі залишаються не вирішеними питання щодо виникнення й розвитку цього патологічного процесу. Ця хвороба викликає стійкий негативний вплив на основні функції порожнини носа, зубо-щелепної системи, призводить до значного погіршення якості життя пацієнтів. Захворювання характеризується прогресуючим перебігом, постійно виникаючими загостреннями під час виникнення застуд, відсутністю можливості лікування із застосування консервативних методик, високим рівнем рецидивування захворювання після проведення FESS. Натепер немає загальноприйнятої концепції етіології та патогенезу захворювання, унаслідок чого не відпрацьовано методичні підходи до лікування таких пацієнтів, а відомі способи в переважній більшості залишаються апріорними і недостатньо ефективними [9, 315].

Проведене дослідження складалося з двох етапів. Перше – діагностичне, що полягало у проведенні скринінгу серед достатньо великої кількості пацієнтів, вивченні їх амбулаторних карт. На основі ретельного збору даних скарг, анамнезу, проведенні ендоскопічного дослідження, визначали показання до проведення КТ приносових пазух. І вже ґрунтуючись на даних ендоскопії та результатах КТ приносових пазух, визначались з клінічним діагнозом. До дослідження залучались пацієнти, що мали клінічні ознаки хронічного верхньощелепного синуситу з наявністю множинних кіст верхньощелепних синусів.

Дослідження дало можливість визначити характерні клінічні ознаки ХВС, що складаються із сукупності суб'єктивних і об'єктивних симптомів. До характерних, патогномонічних, скарг та клінічних ендоскопічних та комп'ютерно-томографічних ознак ми віднесли симптоми, що трапляються у

відповідному відсотку випадків та, які б вказували на наявність хронічного запалення верхньощелепних пазух з наявністю множинних кіст.

Єдиним методом лікування пацієнтів при ХВС при наявності множинних кіст є хірургічний. Його метою, крім відновлення адекватного дренажу та аерації ураженої приносової пазухи, є обов'язкове проведення гістологічного дослідження, як новоутворення, яке потенційно може мати ознаки атипії і небезпеку малігнізації [255, 265, 275, 279, 281]. Існує декілька хірургічних доступів до верхньощелепного синусу, що є альтернативними до ендоскопічного функціонального, який виконується в ділянці ОМК і полягає в розширенні природного отвору до розмірів, які можуть забезпечити довготривалий клінічний ефект. Створення стійкого співустя в ділянці ОМК забезпечує крім вентиляції та дренажу ураженої пазухи, навіть за умов виникнення виражених набрякових явищ під час застуди з явищами риносинуситу, можливості ендоскопічного контролю за станом слизової оболонки синусу, а в разі необхідності – його санації із застосуванням різноманітних медикаментозних засобів для місцевого використання.

Існують альтернативні хірургічні доступи до верхньощелепного синусу, такі як інфратурбінальний, трансоральний (через fossa canina) або прелакримальний [187-189]. Хоча доступ через нижній носовий хід може бути основним, при видаленні кіст він частіше використовується як допоміжний при створенні антростоми через середній носовий хід [195, 265-268].

У нашому дослідженні було використано 2 хірургічні ендоскопічні доступи до верхньощелепного синусу: через середній носовий хід, що є фрагментом FESS, та через нижній носовий хід. Причому хірургічний підхід визначався не особливостями розташування кістозних утворень верхньощелепного синусу, а наявністю або відсутністю патологічних змін в ділянці остіомеатального комплексу: пацієнти 1 та 3 груп – з ознаками патологічних змін ОМК, і пацієнти 2 та 4 груп – без патології ОМК. Для остаточного вирішення питання про застосування хірургічного доступу

ендоскопічну картину ОМК співставляли з даними КТ приносних пазух. Звертали увагу на ділянку природного отвору верхньощелепного синусу, що перебуває в стані хронічного запалення і має полікістозні зміни. У тих випадках, коли потовщена слизова оболонка, або кістозна структура блокували дренажний отвір синусу, – застосовували середньомаксильярний доступ до синусу. Для достатньої візуалізації кісти з видаленням, в разі її розташуванні в ділянці «сліпої» зони – використовували фіброволоконний ендоскоп. Причому гнучкий ендоскоп застосовували при виконанні як середньомаксильярного, так і нижньомаксильярного доступів.

Усім пацієнтам, у котрих за даними ендоскопії порожнини носа та КТ приносних пазух виявлялись функціональні порушення внутрішньоносових структур, крім синусотомії ураженої пазухи, проводилась відповідна функціональна корекція внутрішньоносових структур, що розглядається як патогенетично обґрунтований компонент FESS [21].

6.2. Оцінка ефективності використання мірамістину в ранньому, пізньому та віддаленому післяопераційному періодах у пацієнтів з хронічним верхньощелепним синуситом та полікістозними змінами слизової оболонки

Основні положення ефективного лікування хронічного риносинуситу базуються на раціональному комбінуванні різних видів хірургічного втручання із загальними та місцевими засобами консервативного лікування, сумісний вплив яких спрямований на досягнення та збереження клінічного контролю над захворюванням та покращення якості життя пацієнтів. В оперативному лікуванні даної патології перевага надається малоінвазивним органозберігаючим методикам – ФЕСХ, застосування яких дозволяє забезпечити та відновити природній дренаж, а також і вентиляцію приносних пазух. Зі свого боку терапевтичні ефекти заходів консервативного лікування полягають в усуненні осередків хронічного запалення: зменшенні мікробного навантаження або елімінації основних збудників інфекційно-запального

процесу приносних пазух, механічному видаленні слизу та кірочок з носової порожнини, посиленні циліарної активності війок клітин миготливого епітелію, покращенні реологічних властивостей синоназального секрету та показників мукоциліарного транспорту, мінімізації суб'єктивних та об'єктивних ознак захворювання тощо. Для якнайшвидшого досягнення всіх перелікованих позитивних результатів в лікувальних алгоритмах пацієнтів з хронічним риносинуситом доцільно застосовувати сучасні засоби етіотропної терапії, які представлені значним арсеналом протимікробних препаратів загальної та місцевої дії. Особливого значення набуває застосування цих засобів в заходах медичної реабілітації пацієнтів, які перенесли оперативне втручання, зокрема на верхньощелепній пазусі. Проте, масове, нераціональне та безконтрольне системне використання антибіотиків призвело не тільки до формування та поширення резистентності мікроорганізмів до дії даних препаратів, а і до зниження ефективності антибіотикотерапії. Внаслідок зростання числа відповідних ускладнень та через значну кількість побічних ефектів, застосування системної антибіотикотерапії на сьогодні є обмеженим. З іншого боку, обов'язковою вимогою етіологічного лікування є щадний вплив на мікробіом біотопу. Тому пріоритет сучасної раціональної протимікробної терапії наразі належить топічним препаратам, а саме антисептикам, застосування яких дозволяє уникнути розвитку алергічних реакцій, дисбіозу, формуванню полірезистентних клінічних ізолятів тощо. Разом із тим, підвищення ефективності лікування пацієнтів з хронічним риносинуситом залишається актуальною проблемою сучасної оториноларингології. Проведене дослідження присвячене вивченню клінічної та мікробіологічної ефективності антисептичного засобу в лікуванні пацієнтів з хронічним верхньощелепним синуситом, які перенесли оперативне втручання.

В представленому дослідженні був запропонований антисептичний засіб мірамістин вітчизняного виробництва (ПрАТ «Фармацевтична фірма

«Дарниця») для місцевого лікування пацієнтів з хронічним риносинуситом після перенесеного оперативного втручання.

Дисертаційна робота містить результати вивчення етіологічного спектру провідних збудників хронічного верхньощелепного синуситу з полікістозними змінами слизової оболонки, а також зміни якісного та кількісного стану мікробіоти верхньощелепних пазух в процесі лікування під дією антисептика мірамістин. Ідентифіковані клінічні ізоляти були виділені виключно в складі 2-х або 3-х компонентних бактеріально-бактеріальних та бактеріально-грибкових полімікробних асоціацій.

За результатами мікробіологічного (бактеріологічного та мікологічного) дослідження мікробіоти верхньощелепних пазух 115 пацієнтів з хронічним риносинуситом виділено 258 бактеріальних та грибкових клінічних ізоляти. Доведено, що домінантне положення в мікробному ландшафті даного біотопу займали представники типу Firmicutes, частка яких становила 53,7%. Тип Firmicutes формували грампозитивні кокоподібні бактерії з трьох родів: Staphylococcus, Streptococcus та Enterococcus. В складі Staphylococcus spp. визначалися як коагулазопозитивні, так і коагулазонегативні мікроорганізми. Кількісно переважали коагулазопозитивні стафілококи, які були виділені в 25,6% випадків. Отримані дані встановили, що в структурі даного роду домінував *S. aureus*, частка якого серед усіх виділених штамів становила 22,9%. Слід відмітити, що зростання кількісних показників коагулазопозитивних стафілококів супроводжувалося дефіцитом коагулазонегативних стафілококів, частка яких не перевищувала 10,4%. Серед них найбільш чисельним визначався вид *S. warneri* з показником 8,5% в загальному мікробному профілі. Рід Streptococcus за чисельністю клінічних ізолятів (16,9%) займав друге місце в структурі виділених мікроорганізмів. Представники Streptococcus spp. налічували α - та β -гемолітичних представників. Частка α -гемолітичних стрептококів серед ідентифікованої мікробіоти верхньощелепних пазух становила 10,0%. На найпоширеніший вид в структурі цього роду – *S.*

pneumoniae – припадало 7,0% виділених клінічних ізолятів в загальному мікробному пейзажі. Клінічні штами β -гемолітичних представників *Streptococcus* spp. були ідентифіковані в 6,9 % випадків. Серед них кількісно переважав вид *S. pyogenes*, який був ізольований в 4,6% випадків. Посилена контамінація даних мікроорганізмів спостерігається за умов недостатньої кількості α -гемолітичних стрептококів та інших резидентних грампозитивних кокоподібних мікроорганізмів в складі мікробіому верхньощелепних пазух. За результатами дослідження найменш чисельною групою патогенів з типу Firmicutes встановлено рід *Enterococcus* (0,8% в загальній кількості виділених мікроорганізмів).

Аналіз проведених досліджень засвідчив, що бактеріальним агентам типу Proteobacteria належало 23,3% в структурі мікробіоти верхньощелепних пазух. Домінантним патогеном виявився вид *H. influenzae*, частка якого серед виділених мікроорганізмів досягала 6,2%. Звертає на себе увагу зростання етіологічної ролі *P. aeruginosa* в розвитку хронічного риносинуситу, оскільки зазначений вид бактерій був виділений в 5,0% від загальної кількості клінічних ізолятів. Поруч із цим, за результатами дослідження встановили підвищення етіологічного значення грамнегативних паличкоподібних умовно патогенних бактерій трьох родів (*Citrobacter* spp., *Escherichia* spp., *Klebsiella* spp.) з родини Enterobacteriaceae в розвитку хронічного риносинуситу. Водночас з цим визначався дефіцит коменсальних грампозитивних кокоподібних бактерій *Neisseria* spp., частка яких в мікробному профілі верхньощелепних пазух пацієнтів з хронічним риносинуситом відповідала лише 0,8%. Найменш чисельним виявився тип Actinobacteria. Мікроорганізми даного типу *Kosuria* spp. та *Corynebacterium* spp. загалом становили 2,4% від загальної кількості виділеної мікробіоти. Слід зауважити, що поява *Kosuria* spp. в мікробному пейзажі верхньощелепних пазух за умов хронічного риносинуситу супроводжувалася пригніченням кількісних показників основних коменсальних мікроорганізмів *Corynebacterium* spp.

Відсоток грибкових патогенів в мікробному профілі верхньощелепних пазух у пацієнтів з хронічним риносинуситом становив 20,6%. Клінічні ізоляти мікроміцетів в синоназальному секреті верхньощелепної пазухи пацієнтів з хронічним риносинуситом були виділені виключно в якості мікроорганізмів-асоціантів, які входили до складу бактеріально-грибкових мікробних спільнот. Кількісні показники грибкової мікробіоти зростали на тлі зниженої чисельності коагулазонегативних стафілококів та α -гемолітичних стрептококів. Домінуюча позиція в структурі мікроміцетів (35,8%) належала дріжджоподібним грибам роду *Candida* родини *Saccharomycetaceae*, а їхня частка серед всіх виділених мікроорганізмів становила 7,4%. Провідна етіологічна роль у видовому різноманітті *Candida* spp. належала *C. albicans* (4,7%). Міцеліальні гриби родів *Penicillium* та *Aspergillus* ідентифікували в 13,2% випадків.

Показники мікробного навантаження демонстрували високий рівень колонізації домінантних представників мікробіоти верхньощелепних пазух в умовах хронічного риносинуситу. Найвища мікробна заселеність верхньощелепних пазух пацієнтів з хронічним риносинуситом спостерігалася у *S. aureus* ($6,9 \pm 0,14$ lg КУО/мл). Значний рівень мікробного обсіменіння демонстрували також і інші актуальні види опортуністичної мікробіоти: *S. warneri* ($6,48 \pm 0,12$ lg КУО/мл), *S. pneumoniae* ($6,3 \pm 0,26$ lg КУО/мл), *H. influenzae* ($6,1 \pm 0,21$ lg КУО/мл), *P. aeruginosa* ($5,9 \pm 0,21$ lg КУО/мл), *C. albicans* ($4,6 \pm 0,17$ lg КУО/м). Варто наголосити, що посилення популяційного рівня умовно-патогенних потенційно небезпечних мікроорганізмів верхньощелепної пазухи у пацієнтів з хронічним верхньощелепним синуситом супроводжувалося суттєвим зниженням популяційного рівня основних резидентів даної екологічної ніші. Найнижчий рівень колонізації слизової оболонки верхньощелепної пазухи при хронічному риносинуситі за результатами дослідження спостерігався у автохтонних облигатних предстаників мікробіоти. Щільність колонізації *S. mitis*, *S. gallolyticus* та *S. epidermidis* знижувалася на 2-3 порядки, а діапазон мікробного обсіменіння нетоксигенних представників *Corynebacterium* spp. та непатогенних

бактерій *Neisseria* spp. був нижчим на 3-4 порядки в порівнянні з основними збудниками хронічного верхньощелепного синуситу. Помірний рівень колонізації визначався у алохтонних факультативно анаеробних умовно патогенних бактерій (*A. junii*, *S. freundii*, *E.coli*, *Kocuria* spp.).

Результати проведених досліджень підтверджують дані наукової літератури щодо різноманітності етіологічної структури хронічного риносинуситу. В цій ситуації кількісна перевага належить умовно патогенним мікроорганізмам бактеріального та грибкового походження, які за певних умов здатні викликати розвиток інфекційно-запального процесу в даному біотопі.

Вивчення мікробіологічної ефективності застосування антисептику мірамістин в ранньому та пізньому післяопераційному періоді у пацієнтів з хронічним риносинуситом, які перенесли хірургічне втручання на верхньощелепній пазусі, засвідчило високу протимікробну активність препарату по відношенню до основних збудників даного захворювання.

Результати повторного мікробіологічного дослідження на 5 добу від початку лікування продемонстрували, що щільність мікробної колонізації умовно патогенної мікробіоти верхньощелепних пазух у пацієнтів 1-ї та 2-ї досліджуваних груп мала лише тенденцію до зменшення, а у пацієнтів 3-ї та 4-ї груп дослідження характеризувалася максимальним зниженням значень.

Показники змін у пацієнтів 3-ї групи дослідження, в місцевому етіотропному лікуванні яких застосовували антисептик мірамістин, на 5-у добу лікування ступінь мікробного навантаження верхньощелепних пазух грампозитивними опортуністичними мікроорганізмами достовірно зменшувався. Так, ступінь колонізації виду *S. aureus* зменшувався на 33,5% ($p < 0,05$) порівняно з відповідними даними на початку дослідження, виду *S. warneri* – на 32,9% ($p < 0,05$), виду *S. pneumoniae* – на 34,2% ($p < 0,05$), виду *S. pyogenes* – на 25,7% ($p < 0,05$). Кількісні значення популяції виду *S. aureus* мінімізувалися на 27,1% ($p < 0,05$), виду *S. warneri* – на 28,7% ($p < 0,05$), виду *S.*

pneumoniae на 24,9% ($p < 0,05$), а виду *S. pyogenes* – на 17,7% ($p < 0,05$) в порівнянні з даними пацієнтів 1-ї групи відповідно. Подібні зміни рівня мікробного навантаження мали місце і по відношенню до основних опортуністичних грамнегативних бактерій. Щільність колонізації виду *H. influenzae* була нижчою від початкових показників на 30,5% ($p < 0,05$), виду *M. catarrhalis* – на 19,2% ($p < 0,05$), виду *E. coli* – на 17,6% ($p < 0,05$), виду *K. pneumoniae* – на 18,8% ($p < 0,05$), виду *P. aeruginosa* – на 15,8% ($p < 0,05$). В той же час ступінь мікробного обсіменіння цих мікроорганізмів мав статистично підтвержене зменшення в зіставленні з результатами 1-ї групи: виду *H. influenzae* був нижчим від початкових показників на 21,0% ($p < 0,05$), виду *M. catarrhalis* – на 11,9% ($p < 0,05$), виду *E. coli* – на 13,4% ($p < 0,05$), виду *K. pneumoniae* – на 13,0% ($p < 0,05$).

Дані мікробного навантаження основних представників грампозитивної умовно патогенної мікробіоти верхньощелепних пазух у пацієнтів 4-ї групи в ранньому післяопераційному періоді встановив достовірну відмінність показників ($p < 0,05$) порівняно з такими на початку лікування та з відповідними даними пацієнтів 1-ї групи. Вид *S. aureus* характеризувався максимальним зниженням колонізаційних властивостей серед зазначених мікроорганізмів. Так, популяційний рівень даного виду був нижчим на 37,2% ($p < 0,05$), ніж на початку лікування, виду *S. warneri* – на 31,8% ($p < 0,05$), виду *S. pneumoniae* – на 33,8% ($p < 0,05$), виду *S. pyogenes* – на 22,5% ($p < 0,05$). Щільність колонізації виду *S. aureus* зменшувалася на 5-у добу лікування в порівнянні з результатами 1-ї групи на 28,3% ($p < 0,05$), виду *S. warneri* – на 26,0% ($p < 0,05$), виду *S. pneumoniae* – на 27,2% ($p < 0,05$), виду *S. pyogenes* – на 14,5% ($p < 0,05$). Аналогічна динаміка популяційного рівня мала місце і по відношенню до основних опортуністичних грамнегативних бактерій. Так, ступінь колонізації виду *H. influenzae* знижувався на 26,7% ($p < 0,05$), виду *M. catarrhalis* – на 23,7% ($p < 0,05$), виду *K. pneumoniae* – на 18,7% ($p < 0,05$), виду *P. aeruginosa* – на 18,0% ($p < 0,05$) порівняно з попередніми показниками. Поруч із цим, мікробне навантаження зазначених

мікроорганізмів характеризувалося ще і достовірним зменшенням проти відповідних даних пацієнтів 1-ї групи: виду *H. influenzae* на 19,6% ($p < 0,05$), виду *M. catarrhalis* – на 14,9% ($p < 0,05$), виду *P. aeruginosa* – на 11,2% ($p < 0,05$).

Слід зазначити, що суттєве зниження популяційного рівня грампозитивних та грамнегативних кокоподібних та паличкоподібних опортуністичних бактерій верхньощелепних пазух не досягало діагностично безпечних кількісних значень на 5-у добу від початку лікування у пацієнтів як 3-ї, так і 4-ї групи, що свідчило про потенційні ризики розвитку інфекційно-запальних ускладнень.

Проте, на 10-у добу лікування (в пізньому післяопераційному періоді) встановлені статистично значимі відмінності популяційного рівня представників опортуністичної мікробіоти у пацієнтів 1-ї, 2-ї, 3-ї, а також 4-ї груп порівняно з початковими результатами. Мікробне навантаження основних грампозитивних кокоподібних опортуністичних мікроорганізмів у пацієнтів 1-ї (контрольної) групи достовірно зменшилося в порівнянні з періодом до початку лікування наступним чином: виду *S. aureus* – на 14,3% ($p < 0,05$), виду *S. warneri* – на 12,8% ($p < 0,05$), виду *S. pneumoniae* – на 16,5% ($p < 0,05$), виду *S. pyogenes* – на 16,6% ($p < 0,05$). Поруч із цим ступінь мікробного обсіменіння верхньощелепних пазух провідними грамнегативними бактеріями у пацієнтів 1-ї групи теж мав статистично достовірну відмінність проти початкових показників. Так, щільність колонізації виду *H. influenzae* знижувалася на 15,8% ($p < 0,05$), виду *M. catarrhalis* – на 14,4% ($p < 0,05$), виду *K. pneumoniae* – на 13,4% ($p < 0,05$).

Аналіз мікробіологічних результатів у пацієнтів 2-ї групи на 10-у добу лікування визначив статистично підтвержене зменшення популяції грампозитивних умовно патогенних мікроорганізмів в пізньому післяопераційному періоді порівняно з часом до початку лікування: виду *S. aureus* – на 14,8% ($p < 0,05$), виду *S. warneri* – на 10,4% ($p < 0,05$), виду *S.*

pneumoniae – на 14,7% ($p < 0,05$), виду *S. pyogenes* – на 16,4% ($p < 0,05$). В той же час рівень колонізації виду *H. influenzae* достовірно знижувався на 15,1% ($p < 0,05$), виду *M. catarrhalis* – на 13,8% ($p < 0,05$), виду *K. pneumoniae* – на 15,1% ($p < 0,05$), виду *P. aeruginosa* – на 10% ($p < 0,05$). Звертає увагу той факт, що мікробне обсіменіння даного біотопу умовно патогенними мікроорганізмами у пацієнтів 2-ї групи в пізньому післяопераційному періоді не мало статистично достовірних відмінностей в порівнянні з відповідними даними пацієнтів 1-ї групи в цей же період дослідження.

Кількісні характеристики грампозитивної опортуністичної мікробіоти після лікування мірамистином у пацієнтів 3-ї групи на 10-у добу лікування, в пізній післяопераційний період, вперше знижувалися до діагностично безпечних значень. Так, популяційний рівень виду *S. aureus* був нижчим на 46,4% ($p < 0,05$), порівняно з результатами до початку дослідження, виду *S. warneri* – на 40,2% ($p < 0,05$), виду *S. pneumoniae* – на 41,0% ($p < 0,05$), а виду *S. pyogenes* – на 33,7% ($p < 0,05$). Порівняно з показниками мікробного навантаження цих патогенів у пацієнтів 1-ї групи мало місце їхнє достовірне кількісне зменшення: виду *S. aureus* – на 27,2% ($p < 0,05$), виду *S. warneri* – 32,5% ($p < 0,05$), виду *S. pneumoniae* – на 28,1% ($p < 0,05$), а виду *S. pyogenes* – на 19,6% ($p < 0,05$) відповідно. Ступінь мікробного обсіменіння провідних грамнегативних умовно патогенних бактерій також був достовірно нижчим від початкових даних: у виду *H. influenzae* на 39,9% ($p < 0,05$), виду *M. catarrhalis* – на 32,5% ($p < 0,05$), виду *K. pneumoniae* – на 28,2% ($p < 0,05$), виду *P. aeruginosa* – на 29,7% ($p < 0,05$). Негативна динаміка рівня колонізації окреслених мікроорганізмів статистично доведено і щодо належних результатів пацієнтів 1-ї групи на 10-у добу лікування. Популяція виду *H. influenzae* зменшилася на 25,8% ($p < 0,05$), виду *M. catarrhalis* – на 20,0% ($p < 0,05$), виду *K. pneumoniae* – на 17,2% ($p < 0,05$), виду *P. aeruginosa* – на 16,0% ($p < 0,05$).

Рівень колонізації грампозитивних умовно патогенних бактерій статистично підтверджено зменшився у пацієнтів 4-ї групи проти початкових значень наступним чином: виду *S. aureus* на 51,0% ($p < 0,05$), *S. warneri* – на 44,0%

($p < 0,05$), виду *S. pneumoniae* – на 41,0% ($p < 0,05$), *S. pyogenes* – на 31,6% ($p < 0,05$). Подібні відмінності популяційного рівня зазначених патогенів достовірно зареєстровані і по відношенню до результатів мікробіологічного дослідження пацієнтів 1-ї групи в цей же час. Так, щільність колонізації виду *S. aureus* була нижчою у пацієнтів 4-ї групи після застосування мірамістину на 40,3% ($p < 0,05$) проти пацієнтів 1-ї групи, *S. warneri* – на 35,5% ($p < 0,05$), виду *S. pneumoniae* – на 29,7% ($p < 0,05$), *S. pyogenes* – на 17,4% ($p < 0,05$). Мікробне обсіменіння основних грамнегативних умовно патогенних бактерій достовірно зменшувалося порівняно з початковими даними: виду *H. influenzae* на 35,7% ($p < 0,05$), виду *M. catarrhalis* – на 35,2% ($p < 0,05$), виду *K. pneumoniae* – на 29,5% ($p < 0,05$), виду *P. aeruginosa* – на 30,9% ($p < 0,05$). Відповідна динаміка мала місце в пізньому післяопераційному періоді також і зіставно із даними пацієнтів 1-ї групи. Мікробне навантаження виду *H. influenzae* зменшилося на 24,4% ($p < 0,05$), виду *M. catarrhalis* – на 23,2% ($p < 0,05$), виду *K. pneumoniae* – на 15,1% ($p < 0,05$), виду *P. aeruginosa* – на 19,2% ($p < 0,05$).

Застосування антисептика мірамістин в місцевому етіотропному лікуванні пацієнтів з хронічним верхньощелепним синуситом з полікістозними змінами слизової оболонки встановило достовірне зменшення мікробної колонізації основних грампозитивних та грамнегативних умовно патогенних мікроорганізмів вже на 5-у добу від початку лікування. Проте, популяційний рівень цих мікроорганізмів залишався в діагностично значущому діапазоні. Водночас, щільність популяції опортуністичних мікроорганізмів в цей же час у пацієнтів 1-ї та 2-ї груп не мала достовірних відмінностей порівняно з періодом до початку лікування. Показники колонізації умовно патогенної мікробіоти у пацієнтів 1-ї та 2-ї груп достовірно знижувався лише на 10-у добу лікування, але не досягали етіологічно безпечних значень. В той же час дослідження у пацієнтів 3-ї та 4-ї груп популяція опортуністичних збудників достовірно зменшувалася та була нижчою за діагностично значущі показники.

Таким чином, результати проведених досліджень довели клінічну та мікробіологічну ефективність сучасного вітчизняного антисептика мірамістину та доцільність його застосування в ранньому та пізньому післяопераційному періоді для місцевого лікування пацієнтів з хронічним верхньощелепним синуситом, що перенесли хірургічне втручання.

6.3. Морфологічні прояви хронічного верхньощелепного синуситу з множинними кістами

Проведене дослідження дало змогу комплексно охарактеризувати закономірності ремоделювання структурних компонентів слизової оболонки верхньощелепної пазухи людини при полікістозних змінах, зіставивши їх із морфологічними та імуногістохімічними параметрами умовно інтактної слизової оболонки. Отримані результати свідчать, що полікістозні зміни не зводяться лише до локального формування кістоподібних порожнин, а являють собою складний багатокomпонентний процес, у якому взаємопов'язано перебудовуються покривний епітелій, власна пластинка, мікроциркуляторне русло, залозистий апарат та місцеві клітинні імунні реакції. Такий підхід узгоджується із сучасними уявленнями про хронічний риносинусит як про тривалий запально-ремоделювальний процес, у патогенезі якого провідне значення мають порушення епітеліального бар'єра, зміни мукоциліарного кліренсу, дисрегуляція локальної імунної відповіді, судинна перебудова та стромально-фіброзні реакції [316-320].

Важливо підкреслити, що наявні наукові літературні дані, присвячені саме полікістозному ремоделюванню слизової оболонки верхньощелепної пазухи, є обмеженими. Тому порівняльний аналіз ми провели насамперед із роботами, присвяченими хронічному риносинуситу, поліпозним і кістозним змінам слизової оболонки приносних пазух, а також морфології ретенційних та псевдокіст верхньощелепної пазухи [316, 317, 319, 321, 322]. Саме в цьому контексті наші результати мають особливе значення, оскільки вони деталізують

морфологічний субстрат патологічного процесу на рівні конкретних структурних компонентів слизової оболонки.

Нами встановлено, що слизова оболонка верхньощелепної пазухи без патологічних змін зберігає впорядковану організацію респіраторного типу: багаторядний війчастий епітелій, тонку базальну мембрану, морфологічно інтактну пухку волокнисту сполучну тканину власної пластинки та підслизової основи, а також структурно збережене гемомікроциркуляторне русло. Середня товщина епітеліального пласта становила ($42,22 \pm 0,21$) мкм, середній діаметр артеріол - ($11,04 \pm 0,36$) мкм, капілярів - ($4,84 \pm 0,04$) мкм, венул - ($7,68 \pm 0,09$) мкм, що створює референтну морфометричну основу для інтерпретації патологічних зрушень. Базовий імуногістохімічний профіль інтактної слизової оболонки характеризувався фізіологічно впорядкованим розподілом Ki-67-, CD68-, CD3-, CD20- та CD34-позитивних структур, який відображав стан тканинного гомеостазу, контрольований рівень проліферації, резидентний фагоцитарний нагляд та збалансовану судинно-імунну інтеграцію.

На цьому тлі ми засвідчуємо, що полікістозні зміни супроводжуються вираженою дезорганізацією гістоархітекtonіки слизової оболонки. Морфологічно це проявлялося множинними кістоподібними утвореннями, розшаруванням та набряком строми, запальною інфільтрацією, перебудовою судинного русла, деформацією залозистого апарату та формуванням фіброзно зміненого мікрооточення.

Отже, полікістозне ураження слід розглядати не як ізольовану кістозну трансформацію, а як локальний варіант хронічного ремоделювання слизової оболонки верхньощелепної пазухи з поєднанням ексудативно-судинних, дистрофічних, проліферативних і фіброзних компонентів. Таке трактування відповідає сучасним концепціям тканинного ремоделювання при хронічному риносинуситі, у яких запалення та ремоделювання розглядаються як взаємопов'язані, але не тотожні процеси [317-320, 326].

Одним із найбільш доказових результатів нашого дослідження стало встановлення ушкодження покривного епітелію при полікістозних змінах. Середня товщина епітеліального шару зменшувалася з 42,22 мкм до 31,12 мкм, тобто в 1,36 раза, а середня кількість війчастих епітеліоцитів – з 34,82 до 22,64 у 10 полях зору, що також відповідало зниженню в 1,36 раза. Одночасно в неускладнених полікістозних ділянках середня кількість келихоподібних клітин зростала з 14,82 до 26,04 у 10 полях зору, тобто в 1,76 раза, тоді як при приєднанні запального процесу зменшувалася до 7,02. Така динаміка, на наш погляд, відображає фазовий характер епітеліальної відповіді: від реактивної гіперсекреції й компенсаторної перебудови до секреторного виснаження та дистрофічного ушкодження. Літературні дані також вказують, що для хронічного риносинуситу характерні порушення бар'єрної функції епітелію, ослаблення мукоциліарного кліренсу, зміни співвідношення війчастих і секреторних клітин, а також розвиток гіперплазії келихоподібних клітин і метапластичних процесів [317-319].

Отримані нами результати не лише узгоджуються з цими науковими доробками, але й конкретизують їх для слизової оболонки верхньощелепної пазухи при полікістозних змінах. Якщо в оглядових роботах порушення епітеліального бар'єра розглядаються переважно на молекулярному та функціональному рівнях, то проведене дослідження демонструє їх чіткий морфологічний еквівалент: десквамацію війчастих епітеліоцитів, ділянки сплюснення та гіперплазії епітелію, осередкову зміну типу епітеліального покриву кістозних порожнин, а також зменшення проліферативного потенціалу за наявності активного запалення. Саме остання особливість є принциповою, оскільки показує, що на етапі відносно компенсованого ремоделювання епітелій ще зберігає репаративні резерви, тоді як при ускладненому перебігу вони виснажуються.

Фазовий характер проліферативної відповіді підтверджено імуногістохімічно. За відсутності виражених осередків активного запалення

середня кількість Ki-67-позитивних структур зростала з 24,04 до 28,36 у 10 полях зору, тобто у 1,18 раза, що свідчить про напруження регенераторно-репаративних механізмів. Натомість у слизовій оболонці з полікістозними змінами, поєднаними із запаленням, цей показник зменшувався до 16,42 у 10 полях зору, тобто був у 1,46 раза нижчим порівняно як з неускладненими полікістозними змінами, так і з умовною нормою. Таким чином, проліферативна активність при полікістозному ремоделюванні має не лінійний, а стадійний характер: помірна активація на етапі компенсації змінюється пригніченням у фазі деструктивно-запальної декомпенсації. Цей висновок добре співвідноситься з сучасними уявленнями про хронічне запалення дихальних шляхів, коли тривале антигенне навантаження та мікрооточення, багате прозапальними медіаторами, можуть спричиняти не лише активацію репарації, а й її зрив [318-320].

Не менш важливим є встановлений нами взаємозв'язок між епітеліальними змінами та перебудовою стромального мікрооточення. Власна пластинка слизової оболонки при полікістозних змінах виступала основним морфологічним осередком реалізації хронічного запалення, судинних реакцій, набряку та фіброзоутворення. Перигландулярне і перикистозне накопичення клітинного інфільтрату, поява фіброзно змінених ділянок, структурна неоднорідність волокнистого компонента, а також формування ділянок розшарування строми свідчать про те, що саме сполучнотканинний компонент є середовищем, у якому інтегруються ексудативні й продуктивні прояви патологічного процесу. Подібний погляд цілком узгоджується з даними сучасної літератури, де наголошується на провідній ролі фібробластів, міжклітинного матриксу, TGF- β -залежних механізмів і локальних стромальних клітин у розвитку ремоделювання при хронічному риносинуситі [317, 320].

Морфометричний аналіз гемомікроциркуляторного русла дав змогу об'єктивізувати судинний компонент полікістозного ремоделювання. Встановлено, що середній діаметр артеріол зменшувався з 11,04 мкм в умовній

нормі до 9,02 мкм при полікістозних змінах і до 6,78 мкм при їх поєднанні із запаленням. Капілярна ланка реагувала фазово: при неускладнених полікістозних змінах середній діаметр капілярів зростав із 4,84 до 6,42 мкм, тоді як у зонах активного запалення зменшувався до 3,22 мкм. Натомість венули демонстрували прогресивну дилатацію – від 7,68 мкм у нормі до 8,67 мкм при полікістозних змінах та 9,88 мкм при полікістозних змінах із запаленням. У сукупності це відображає вазоконстрикторну перебудову резистивної ланки, повнокров'я та стаз у мікросудинах обмінної ланки, а також застійно-дисциркуляторну трансформацію ємнісного компонента. Наукова література, присвячена риносинуситам і поліпозним ураженням, також розглядає ангіогенез, судинну проникність, локальну гіпоксію та периваскулярний набряк як важливі складові процесів ремоделювання [317, 320, 325].

Особливої уваги заслуговують результати оцінки CD34-експресії. У неускладнених полікістозних ділянках CD34-позитивні судинні профілі були помірно збільшеними, що відповідало ендотеліальній активації й адаптивному ремоделюванню судинної мережі. При наявності вогнищ запалення CD34-імунореактивність посилювалася, з'являлися дрібні новоутворені судинні профілі, однак така ангіогенетична активність поєднувалася з морфологічними ознаками стазу, плазморрагії та периваскулярного набряку. Це свідчить, що неоангіогенез у цих умовах має переважно компенсаторно-реактивний, але функціонально недостатній характер. Подібні дані описані в роботах, присвячених хронічному риносинуситу з поліпами та антрохоанальним поліпам, де збільшення щільності CD34-позитивних судин розглядається як важлива, але не універсально ефективна складова патологічного ремоделювання [324, 325].

Результати дослідження залозистого компонента дозволяють віднести його до числа ключових ланок патогенезу полікістозних змін. На мікроскопічному рівні виявлялися деформація та дилатація протокової системи, кістозне розширення проток, накопичення слизового вмісту, реактивні зміни секреторних відділів, а також перигландулярна гіпергідратація і фіброз. У

частині випадків простежувався безпосередній морфологічний зв'язок між розширеними протоками та більшими кістозними порожнинами, що дає підстави розглядати обструкцію проток у поєднанні з гіперсекрецією як один із провідних механізмів кістоутворення. Це добре узгоджується з класичними уявленнями про ретенційні кісти верхньощелепної пазухи як наслідок обструкції вивідних проток серомукозних залоз [321]. Водночас наші результати показують, що за умов тривалого запалення та вторинного фіброзу первинний зв'язок із залозистим апаратом може частково втрачатися, а сама морфологічна картина набуває складнішого багатокomпонентного характеру.

Саме цим, на нашу думку, пояснюється виявлена морфологічна неоднорідність кістоподібних утворень. Частина з них мала ознаки епітеліально вистелених порожнин, інші формувалися внаслідок розшарування та кістозної трансформації строми, а при приєднанні запалення в просвітах з'являлися слизово-детритні, іноді гнійні маси. Така картина добре співвідноситься з сучасними морфологічними дослідженнями, у яких проводиться розмежування між ретенційними кістами та псевдокістами (лімфангіектастичними або ексудативними формами): для перших типовою є епітеліальна вистилка та збережений зв'язок із залозистим компонентом, для других – відсутність повноцінної епітеліально вистеленої порожнини або деградована вистилка на тлі більш вираженого запального інфільтрату [321, 322]. У цьому аспекті наші дані не лише підтверджують літературні уявлення, але й демонструють, що в реальному біопсійному матеріалі можливі перехідні та змішані варіанти, пов'язані з тривалістю процесу, стадією ремоделювання та глибиною вторинної перебудови тканин.

Імуногістохімічне дослідження дозволило істотно поглибити розуміння клітинних механізмів полікістозного ремоделювання. Встановлено, що середня кількість CD68-позитивних макрофагів послідовно зростала від 4,16 в умовній нормі до 5,96 при полікістозних змінах і до 7,12 у 10 полях зору при полікістозних змінах із запаленням. Така динаміка свідчить про наростання

фагоцитарно-регуляторної активності макрофагальної ланки в міру прогресування патологічного процесу. Морфологічно макрофаги концентрувалися перигландулярно, периваскулярно, у перикистозних зонах та в осередках ушкодження епітелію, що вказує на їхню участь не лише в елімінації детриту, а й у регуляції фіброзу, ремоделювання матриксу та локального імунного мікрооточення. Подібне значення CD68-позитивних клітин у хронічному запаленні слизової оболонки приносних пазух підкреслюється і в інших роботах [323, 326].

У структурі лімфоцитарного інфільтрату нами доведено домінування Т-клітинної ланки над В-клітинною. Середня кількість CD3-позитивних клітин збільшувалася з 11,42 в умовній нормі до 14,36 при полікістозних змінах без активного запалення та до 18,04 у 10 полях зору при полікістозних змінах із запальними вогнищами. Для CD20-позитивних клітин аналогічні показники становили 4,04, 5,16 і 7,02 відповідно. Отже, хронічний патологічний процес у слизовій оболонці верхньощелепної пазухи супроводжується як активацією клітинно-опосередкованих, так і гуморальних механізмів, проте саме Т-лімфоцитарний компонент виявляється провідним. Це узгоджується з даними робіт, у яких інфільтрат при хронічному риносинуситі та поліпозних змінах оцінювався за допомогою маркерів CD3 і CD20: науковці також відмічали переважання Т-клітин або, принаймні, домінування клітинно-опосередкованої реакції на різних стадіях хронічного запалення [323, 324].

Водночас у нашому дослідженні виявлено, що при поєднанні полікістозних змін із осередками активного запалення зростає не лише загальна щільність CD3- та CD20-позитивних клітин, а й ступінь їх просторової організації. Якщо в неускладнених ділянках переважали дифузні підепітеліальні, перигландулярні та периваскулярні скупчення, то в умовах запалення формувалися щільніші лімфоплазмоцитарні конгломерати, місцями з тенденцією до вузликового розміщення В-клітин. Це дає підстави вважати, що хронізація процесу супроводжується ускладненням тканинної архітекtonіки

місцевої імунної відповіді. У літературі подібні феномени описані для різних фенотипів хронічного риносинуситу, де характер інфільтрату та його клітинний склад відображають не лише інтенсивність, а й ендотип запального процесу [317, 318, 326].

Узагальнюючи результати морфологічного, морфометричного та імуногістохімічного дослідження, можна стверджувати, що при полікістозних змінах слизової оболонки верхньощелепної пазухи формується послідовний патоморфологічний каскад. Його початковими ланками є дисфункція епітеліального бар'єра, зміни в'їчастого та секреторного апарату, локальні порушення мікроциркуляції та обструктивно-секреторна перебудова залозистого компонента. Надалі ці зміни підтримуються хронічною макрофагально-лімфоцитарною інфільтрацією, ангіогенетичною реакцією, персистуючим набряком і фіброзоутворенням, що зрештою призводить до формування стабільного фенотипу полікістозного ремоделювання. Приєднання активного запалення переводить цей процес із відносно компенсованої фази у фазу деструктивно-репаративної декомпенсації, для якої характерні глибше ушкодження епітелію, виразніші застійно-дисциркуляторні розлади, посилення імунозапальної інфільтрації та зниження проліферативного потенціалу.

Таким чином, одержані результати не суперечать сучасним літературним даним щодо ремоделювання слизової оболонки при хронічному риносинуситі, але суттєво їх конкретизують стосовно полікістозних змін верхньощелепної пазухи. Вперше в межах єдиного дослідницького підходу показано морфологічну та морфометричну єдність епітеліальних, стромальних, судинних, залозистих та імуноклітинних змін, а також доведено фазовість проліферативної відповіді й послідовне ускладнення імуногістохімічного фенотипу в міру наростання запального компонента. Це розширює уявлення про патогенез полікістозних змін слизової оболонки верхньощелепної пазухи та створює морфологічне підґрунтя для подальшого вдосконалення їх патогістологічної оцінки, диференційної діагностики й клінічної інтерпретації.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне обґрунтування й нове вирішення актуального наукового завдання сучасної оториноларингології – підвищення ефективності лікування пацієнтів із хронічним верхньощелепним синуситом з множинними кістами шляхом оптимізації вибору методу хірургічного доступу та місцевого застосування етіологічно обґрунтованого препарату.

1. Визначено, що при наявності патологічних змін ОМК та КТ ознак дисфункції природного отвору верхньощелепного синусу, синусотомію слід проводити за стандартами FESS: такі пацієнти склали 55,5 %, а при відсутності вказаних змін варто користуватись нижньомаксильярним доступом (44,4 % пацієнтів), що забезпечує збереження ОМК у функціонально активному стані.

2. З'ясовано, що використання антисептичного засобу мірамістин в ранньому післяопераційному періоді (на 5-у добу) у пацієнтів 3-ї групи призводить до значущого покращення якості життя шляхом зменшення вираженості основних суб'єктивних симптомів (згідно з результатами опитувальника SNOT-22) в 1,1 разів ($p < 0,05$) в порівнянні з показниками пацієнтів 1-ї групи в цей же період, а у пацієнтів 4-ї групи - відповідно в 1,12 разів ($p < 0,05$). В пізньому післяопераційному періоді (на 10-у добу) встановлено статистично значуще зниження ступеня прояву цих же симптомів у пацієнтів 3-ї групи в 1,09 разів ($p < 0,05$) проти результатів дослідження пацієнтів 1-ї групи в той же час, а у пацієнтів 4-ї групи - в 1,12 разів ($p < 0,05$) відповідно. У віддаленому післяопераційному періоді (на 30-у добу) підтверджено статистично значуще зниження показників якості життя у пацієнтів 3-ї групи в 1,39 разів ($p < 0,05$) при зіставленні з даними пацієнтів 1-ї групи в той самий період, а у пацієнтів 4-ї групи - в 1,48 разів ($p < 0,05$) відповідно. Статистично значущої різниці між показниками пацієнтів 3-ї та 4-ї групи в ранньому, пізньому та віддаленому післяопераційному періодах не виявлено.

3. Визначено, що використання антисептичного засобу мірамістин в пізньому післяопераційному періоді (на 10-у добу) у пацієнтів 3-ї групи

призводить до значущого покращення мукоциліарної активності шляхом зниження результатів сахаринового тесту в 1,17 разів ($p < 0,05$) в порівнянні з показниками пацієнтів 1-ї групи в цей же період, а у пацієнтів 4-ї групи - відповідно в 1,22 разів ($p < 0,05$). У віддаленому післяопераційному періоді (на 30-у добу) підтверджено статистично значуще кращі показників активності вільчастого епітелію у пацієнтів 3-ї групи в 1,18 разів ($p < 0,05$) при зіставленні з даними пацієнтів 1-ї групи в той самий період, а у пацієнтів 4-ї групи – в 1,20 разів ($p < 0,05$) відповідно. Статистично значущої різниці між показниками пацієнтів 3-ї та 4-ї групи в пізньому та віддаленому післяопераційному періодах не виявлено.

4. З'ясовано, що використання антисептичного засобу мірамістин в ранньому післяопераційному періоді (на 5-у добу) у пацієнтів 3-ї групи призводить до значущого покращення стану слизової оболонки порожнини носа шляхом зменшення вираженості показників за шкалою Lund-Kennedy в 1,17 разів ($p < 0,05$) в порівнянні з результатами пацієнтів 1-ї групи в цей же період, а у пацієнтів 4-ї групи - відповідно в 1,22 разів ($p < 0,05$). В пізньому післяопераційному періоді (на 10-у добу) встановлено статистично значуще зниження ступеня вираженості показників за шкалою Lund-Kennedy у пацієнтів 3-ї групи в 1,33 разів ($p < 0,05$) проти результатів дослідження пацієнтів 1-ї групи в той же час, а у пацієнтів 4-ї групи - в 1,43 разів ($p < 0,05$) відповідно. У віддаленому післяопераційному періоді (на 30-у добу) підтверджено статистично значуще покращення показників стану слизової оболонки у пацієнтів 3-ї групи в 2,05 разів ($p < 0,05$) при зіставленні з даними пацієнтів 1-ї групи в той самий період, а у пацієнтів 4-ї групи – в 2,6 разів ($p < 0,05$) відповідно. Статистично значущої різниці між показниками пацієнтів 3-ї та 4-ї групи в ранньому, пізньому та віддаленому післяопераційному періодах не виявлено.

5. Аналіз мікробного складу показав гетерогенність мікробіому верхньощелепної пазухи за умов хронічного риносинуситу та поліетіологічність даного захворювання. Провідними збудниками хронічного запалення

верхньощелепної пазухи в переважній більшості є коменсальні та умовно-патогенні мікроорганізми родів *Staphylococcus* та *Streptococcus*, поруч із цим, зростає роль грибкових мікроорганізмів в етіології хронічного риносинуситу.

6. У пацієнтів 3-ї та 4-ї груп, в місцевому етіотропному лікуванні яких застосовували антисептик мірамістин, на 5-у добу лікування ступінь мікробного навантаження верхньощелепних пазух грампозитивними та грамнегативними опортуністичними мікроорганізмами достовірно зменшувався на 26,3% ($p < 0,05$) та 26,5% ($p < 0,05$) відповідно в зіставленні з початковими даними, проте, зберігав етіологічно значущий рівень. На 10-у добу лікування у пацієнтів 3-ї та 4-ї груп, під дією антисептика мірамістин, показники щільності колонізації основних умовно патогенних мікроорганізмів були достовірно нижчими на 36,4% ($p < 0,05$) та 37,4% ($p < 0,05$) відповідно порівняно з результатами до початку лікування та не досягали діагностично значущого ступеня, а при використанні 0,9% розчину натрію хлориду у пацієнтів 1-ї та 2-ї груп мікробне обсіменіння верхньощелепних пазух основними представниками грампозитивної та грамнегативної умовно патогенної мікробіоти достовірно знижувалося тільки на 10-у добу від початку лікування на 14,8% ($p < 0,05$) та 13,8% відповідно. При цьому популяційний рівень зазначених збудників був діагностично значущим.

7. У слизовій оболонці верхньощелепної пазухи без патологічних змін збережена типова морфофункціональна організація респіраторного типу, представлена багаторядним війчастим епітелієм із фізіологічно збалансованим співвідношенням війчастих, келихоподібних та базальних клітин, власною пластинкою без ознак деструкції, впорядкованим мікроциркуляторним руслом і структурно збереженим залозистим компонентом.

8. Імуногістохімічний профіль інтактної слизової оболонки має впорядкований гістоцитотопографічний характер і відповідає стану тканинного гомеостазу: Ki-67-позитивні клітини локалізуються переважно в базальному та парабазальному шарах епітелію, що відображає фізіологічно контрольовану

проліферацію без ознак гіперпластичної перебудови; їх середня кількість становить $24,04 \pm 0,63$ у правій та $23,82 \pm 0,72$ у лівій пазусі в 10 полях зору.

9. Макрофагальна та лімфоцитарна ланки місцевого імунного нагляду представлені помірно і просторово впорядковано: CD68-позитивні клітини локалізуються переважно субепітеліально, периваскулярно та перигландулярно, їх середня кількість становить $4,16 \pm 0,11$ справа і $4,42 \pm 0,09$ зліва; CD3-позитивні Т-лімфоцити переважають над CD20-позитивними В-лімфоцитами і визначаються відповідно в середній кількості $11,42 \pm 0,22$ та $10,84 \pm 0,32$, тоді як CD20-позитивні клітини – $4,04 \pm 0,08$ та $4,08 \pm 0,06$ у 10 полях зору.

10. CD34-експресія чітко візуалізує структурно збережене гемомікроциркуляторне русло з впорядкованою субепітеліальною капілярною мережею; просторове зближення CD34-позитивних судин із CD68-, CD3- та CD20-позитивними клітинами відображає функціональну інтеграцію судинного, епітеліального та імунного компонентів слизової оболонки.

11. Визначено, що рецидиви кіст достовірно більше виникли у пацієнтів 1 та 3 груп – 20,6% та 16,7% відповідно відносно пацієнтів 2 та 4 груп, де рецидиви виявлено у 12,0 та 7,7% відповідно, що пов'язано з можливим більш вираженим запальним процесом у пацієнтів 1 та 3 груп; достовірна різниця в кількості рецидивів кіст ($p < 0,05$) між групами 2 та 4 – 12,0 та 7,7% пов'язано із (позитивним) впливом на запальний процес препарату мірамістин у пацієнтів 4 групи.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

На основі аналізу отриманих результатів клінічних, морфологічних і мікробіологічних досліджень ми пропонуємо практичні рекомендації, стосовно лікування пацієнтів з хронічним верхньощелепним синуситом з множинними кістами.

1. Рекомендується застосовувати серединну максилотомію у пацієнтів із хронічним верхньощелепним синуситом, що супроводжується полікістозними змінами слизової оболонки за наявності змін в ділянці остіомеатального

комплексу, зокрема бульозних змін гачкоподібного відростка, додаткового отвору верхньощелепної пазухи та клітин Галера, доцільно виконувати максилотомію через середній носовий хід з метою відновлення адекватного дренивання та аерації верхньощелепної пазухи.

2. Рекомендується застосовувати максилотомію через нижній носовий хід у пацієнтів із хронічним верхньощелепним синуситом, що супроводжується полікістозними змінами слизової оболонки, за умови відсутності змін в остіомеатальному комплексі. Доцільно виконувати втручання через нижній носовий хід із формуванням тимчасового отвору з подальшим його закриттям, що дозволяє зберегти фізіологічний шлях дренивання та вентиляції верхньощелепної пазухи.

3. Проведено комплексну оцінку післяопераційного періоду у пацієнтів з хронічним верхньощелепним синуситом та полікістозними змінами слизової оболонки шляхом аналізу суб'єктивної оцінки якості життя пацієнтів опитувальником SNOT-22, дослідження активності мукоциліарної транспортної системи та об'єктивної оцінки стану слизової оболонки порожнини носа за шкалою Lund-Kennedy. Використання цих методів розширює розуміння післяопераційного перебігу у пацієнтів.

4. Аналіз якісного складу та популяційного рівня мікробіоти верхньощелепної пазухи у пацієнтів з хронічним верхньощелепним синуситом та полікістозними змінами слизової оболонки може стати підґрунтям для призначення емпіричної антибактеріальної терапії в епоху антибіотикорезистентності у пацієнтів в Полтавській області.

5. Рекомендується включати місцеве застосування розчину мірамістину в післяопераційному періоді у пацієнтів із хронічним верхньощелепним синуситом, що супроводжується полікістозними змінами слизової оболонки. Застосування мірамістину сприяє зниженню мікробного навантаження на ушкоджену слизову оболонку, профілактиці бактеріальних ускладнень, покращенню морфофункціонального стану слизової оболонки та

якості життя пацієнтів. Доцільно розглядати його як альтернативу або доповнення до місцевої антибактеріальної терапії з урахуванням зростання антибіотикорезистентності.

6. Рекомендується застосовувати розчин мірамістину для покращення процесів репарації слизової оболонки у післяопераційному періоді за рахунок зниження мікробного навантаження та створення сприятливих умов для її відновлення.

7. Одержані результати розширюють практичні можливості морфологічної оцінки слизової оболонки верхньощелепної пазухи людини при полікістозних змінах та можуть бути використані для удосконалення патогістологічної діагностики, диференційної морфологічної оцінки й об'єктивізації ступеня структурного ремоделювання її компонентів.

8. Встановлені морфологічні, морфометричні та імуногістохімічні критерії дають змогу підвищити точність верифікації полікістозних змін слизової оболонки верхньощелепної пазухи, розмежовувати компенсаторно-адаптаційні, запально-деструктивні та фіброзно-ремоделювальні прояви патологічного процесу.

9. Отримані дані щодо стану покривного епітелію, мікроциркуляторного русла, залозистого апарату та локальних імуноклітинних реакцій можуть бути використані як морфологічне підґрунтя для уточнення патогенетичних механізмів розвитку полікістозних змін і обґрунтування диференційованих підходів до їх клінічної інтерпретації.

10. Запропонований комплекс морфометричних показників може бути застосований у практиці патоморфологічних досліджень для стандартизації опису гістологічних препаратів, зменшення суб'єктивності морфологічного висновку та підвищення відтворюваності результатів.

11. Результати імуногістохімічного дослідження з використанням маркерів проліферативної активності, макрофагальної, лімфоцитарної та ендотеліальної ланок можуть бути використані для поглибленої оцінки

активності локального патологічного процесу та ступеня ремоделювання слизової оболонки верхньощелепної пазухи.

12. Основні положення дисертаційної роботи можуть бути впроваджені в навчальний процес на кафедрах патологічної анатомії, гістології, оториноларингології та стоматології, а також використані при підготовці навчально-методичних матеріалів, лекційних курсів і практичних занять.

ЛІТЕРАТУРА

1. Min HK, Lee S, Kim S, Son Y, Park J, Kim HJ, et al. Global Incidence and Prevalence of Chronic Rhinosinusitis: A Systematic Review. *Clin Exp Allergy*. 2025 Jan;55(1):52-66. doi: 10.1111/cea.
2. Sedaghat AR, Kuan EC, Scadding GK. Epidemiology of Chronic Rhinosinusitis: Prevalence and Risk Factors. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022 Jun;10(6):1395-1403. doi: 10.1016/j.jaip.2022.01.016..
3. Chee J, Pang KW, Low T, Wang Y, Subramaniam S. Epidemiology and aetiology of chronic rhinosinusitis in Asia-A narrative review. *Clin Otolaryngol*. 2023 Mar;48(2):305-312. doi: 10.1111/coa.13971.
4. МОЗ України. Риносинусити клінічна настанова, заснована на доказах. 2023. с. 33.
5. Dogan ME, Uluşık N, Yuvarlakbaş SD. Retrospective analysis of pathological changes in the maxillary sinus with CBCT. *Sci Rep*. 2024;14(1):15529. doi:10.1038/s41598-024-66527-7.
6. Rank M, Mullol J. Chronic Rhinosinusitis: Forward! *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022 Jun;10(6):1472-1473. doi: 10.1016/j.jaip.2022.01.017.
7. Choi A, Xu S, Luong AU, Wise SK. Current Review of Comorbidities in Chronic Rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2024 Nov 19;25(1):4. doi: 10.1007/s11882-024-01184-4.
8. Walters ZA, Sedaghat AR, Phillips KM. Acute exacerbations of chronic rhinosinusitis: The current state of knowledge. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. 2022 Jul 20;7(4):935-942. doi: 10.1002/lio2.857.
9. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020;58(Suppl S29):1-464. doi:10.4193/Rhin20.600.
10. Chegini Z, Noei M, Hemmati J, Arabestani MR, Shariati A. The destruction of mucosal barriers, epithelial remodeling, and impaired mucociliary clearance: possible pathogenic mechanisms of *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus*

- aureus in chronic rhinosinusitis. *Cell Commun Signal*. 2023;21(1):306. doi:10.1186/s12964-023-01347-2.
11. Lin J, Wang C, Wang X, Chen F, Zhang W, Sun H, et al. Expert consensus on odontogenic maxillary sinusitis multi-disciplinary treatment. *Int J Oral Sci*. 2024;16(1):11. doi:10.1038/s41368-024-00278-z.
 12. Safadi A, Saibene AM, Craig JR. Sinus evaluation for odontogenic sinusitis. *Otolaryngol Clin North Am*. 2024;57(6):1031-1050. doi:10.1016/j.otc.2024.06.002.
 13. Munnings A, Sood S, Gupta D. The use of cone beam computed tomography of paranasal sinuses in the investigation and management of rhinosinusitis: a national survey and our 'one-stop' rhinology clinic experience. *J Laryngol Otol*. 2022 Dec;136(12):1226-1230. doi: 10.1017/S0022215121004746.
 14. Yousefi F, Mollabashi M, Shokri A, Tavakoli E, Farhadian M, Tavakoli A. Magnetic resonance imaging study of incidental findings in the paranasal sinuses and ostiomeatal complex. *Imaging Sci Dent*. 2022 Mar;52(1):11-18. doi: 10.5624/isd.20210104.
 15. Dixit R, Gupta A, Prakash A, Pradhan GS. Magnetic resonance imaging of rhino-orbito-cerebral mucormycosis: a pictorial review. *Acta Radiol*. 2023 Apr;64(4):1641-1649. doi: 10.1177/02841851221132788.
 16. Kwon KW, Kim J, Kang D. Automated detection of maxillary sinus opacifications compatible with sinusitis from CT images. *Dentomaxillofac Radiol*. 2024 Nov 1;53(8):549-557. doi: 10.1093/dmfr/twae042.
 17. Baněčková M, Cox D. Top 10 Basaloid Neoplasms of the Sinonasal Tract. *Head Neck Pathol*. 2023 Mar;17(1):16-32. doi: 10.1007/s12105-022-01508-8.
 18. Celik T, Koca CF, Aydin S. Endoscopic Management of Maxillary Sinus Schwannoma. *J Craniofac Surg*. 2022 Jul-Aug 01;33(5):e505-e507. doi: 10.1097/SCS.00000000000008481.
 19. Kharrat I, Chaabouni MA, Kharrat R, Thabet W, Hammami B, Achour I, Charfeddine I. Isolated frontal sinus fungus ball: Diagnostic and therapeutic

- features and the role of endonasal endoscopic approach. *J Mycol Med*. 2022 May;32(2):101239. doi: 10.1016/j.mycmed.2021.101239.
20. Jiang XD, Dong QZ, Li SL, Huang TQ, Zhang NK. Endoscopic surgery of a sinonasal inverted papilloma: Surgical strategy, follow-up, and recurrence rate. *Am J Rhinol Allergy*. 2017 Jan 1;31(1):51-55. doi: 10.2500/ajra.2017.31.4387.
21. Reshetniak I, Bezega M. Qualitative Composition of the Microbiota in Patients with Chronic Maxillary Sinusitis Associated with Polycystic Mucosal Changes and Its Alterations under the Influence of Miramistin in the Postoperative Period. *Lviv clinical bulletin*. 2026; 1(53):44-1.
22. Heilingoetter AL, Tajudeen B, Kuhar HN, Gattuso P, Ghai R, Mahdavinia M, et al. Histopathology in Chronic Rhinosinusitis Varies With Sinus Culture. *Am J Rhinol Allergy*. 2018 Mar;32(2):112-118. doi: 10.1177/1945892418762863.
23. Shin JJ, Wilson M, McKenna M, Rosenfeld R, Ammon K, Crosby D, et al. Clinical Practice Guideline: Surgical Management of Chronic Rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2025 Jun;172 Suppl 2:S1-S47. doi: 10.1002/ohn.1287.
24. Philpott C, Beard DJ, Saeedi E, Cook JA, Jones S, Clarke CS, et al.; MACRO Collaborative; MACRO Programme Team. The clinical effectiveness of clarithromycin versus endoscopic sinus surgery for adults with chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps (MACRO): a pragmatic, multicentre, three-arm, randomised, placebo-controlled phase 4 trial. *Lancet*. 2025 Aug 30;406(10506):926-939. doi: 10.1016/S0140-6736(25)01248-6.
25. Saito T, Fushimi K, Hirose T, Haruna T, Tsuzuki K. Predictors of the Need for Additional Postoperative Treatment for Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2025;87(1):1-10. doi: 10.1159/000545077.
26. Bezega MI, Reshetniak IS, Loburets VV. Approaches to the treatment of patients with chronic cystic maxillary sinusitis. *Clin. and prev. med*. 2026;(1):54-60.
27. Krouse JH. The unified airway. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2012 Feb;20(1):55-60. doi: 10.1016/j.fsc.2011.10.006.

28. Beegle RD, Murray JV Jr, Sandhu SJS. Normal and Variant Sinonasal Anatomy. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2023 Aug;35(3):345-357. doi: 10.1016/j.coms.2023.02.002.
29. Hosemann W, Grimm A. Surgical anatomy of the maxillary sinus. *HNO.* 2020 Aug;68(8):555-565. doi: 10.1007/s00106-020-00868-3..
30. Lorkiewicz-Muszyńska D, Kociemba W, Rewekant A, Sroka A, Jończyk-Potoczna K, Patelska-Banaszewska M, et al. Development of the maxillary sinus from birth to age 18. Postnatal growth pattern. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2015 Sep;79(9):1393-1400. doi: 10.1016/j.ijporl.2015.05.032.
31. Bani-Ata M, Aleshawi A, Khatatbeh A, Al-Domaidat D, Alnussair B, Al-Shawaqfeh R, et al. Accessory Maxillary Ostia: Prevalence of an Anatomical Variant and Association with Chronic Sinusitis. *Int J Gen Med.* 2020 May 8;13:163-168. doi: 10.2147/IJGM.S253569.
32. Evteev AA, Grosheva AN. Nasal cavity and maxillary sinuses form variation among modern humans of Asian descent. *Am J Phys Anthropol.* 2019;169(3):513-525. doi: 10.1002/ajpa.23841.
33. Vaid S, Vaid N. Sinonasal Anatomy. *Neuroimaging Clin N Am.* 2022 Nov;32(4):713-734. doi: 10.1016/j.nic.2022.07.007.
34. Cohen NA. Sinonasal mucociliary clearance in health and disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl.* 2006 Sep;196:20-26. doi: 10.1177/00034894061150s904.
35. Sieron HL, Sommer F, Hoffmann TK, Grossi AS, Scheithauer MO, Stupp F, et al. Function and physiology of the maxillary sinus. *HNO.* 2020;68(8):566-572. doi: 10.1007/s00106-020-00869-2.
36. Lee IH, Kim DH, Kim SW, Park JB, Kim SW. An Anatomic Study on the Maxillary Sinus Mucosal Thickness and the Distance between the Maxillary Sinus Ostium and Sinus Floor for the Maxillary Sinus Augmentation. *Medicina (Kaunas).* 2020 Sep 14;56(9):470. doi: 10.3390/medicina56090470.

37. Marin S, Kirnbauer B, Rugani P, Payer M, Jakse N. Potential risk factors for maxillary sinus membrane perforation and treatment outcome analysis. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2019;21(1):66-72. doi: 10.1111/cid.12699.
38. Beule AG. Physiology and pathophysiology of respiratory mucosa of the nose and the paranasal sinuses. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2010;9:Doc07. doi: 10.3205/cto000071.
39. Gudis D, Zhao KQ, Cohen NA. Acquired cilia dysfunction in chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2012 Jan-Feb;26(1):1-6. doi: 10.2500/ajra.2012.26.3716.
40. Gao YB, Zhang Y, Zhang L. Advance in epithelial-mesenchymal transition in chronic rhinosinusitis. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2019 Mar 7;54(3):231-236. doi: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2019.03.015.
41. Goldman-Yassen AE, Meda K, Kadom N. Paranasal sinus development and implications for imaging. *Pediatr Radiol*. 2021 Jun;51(7):1134-1148. doi: 10.1007/s00247-020-04859-y.
42. Scuderi AJ, Harnsberger HR, Boyer RS. Pneumatization of the paranasal sinuses: normal features of importance to the accurate interpretation of CT scans and MR images. *AJR Am J Roentgenol*. 1993 May;160(5):1101-1104. doi: 10.2214/ajr.160.5.8470585.
43. Márquez S. The paranasal sinuses: the last frontier in craniofacial biology. *Anat Rec (Hoboken)*. 2008 Nov;291(11):1350-1361. doi: 10.1002/ar.20791.
44. Mokhasanavisu VJP, Singh R, Balakrishnan R, Kadavigere R. Ethnic Variation of Sinonasal Anatomy on CT Scan and Volumetric Analysis. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019 Nov;71(Suppl 3):2157-2164. doi: 10.1007/s12070-019-01600-6.
45. Przysłańska A, Rewekant A, Sroka A, Gedrange T, Ekkert M, Jończyk-Potoczna K, et al. Sexual dimorphism of maxillary sinuses in children and adolescents - A retrospective CT study. *Ann Anat*. 2020 May;229:151437. doi: 10.1016/j.aanat.2019.151437.

46. Lovasova K, Kachlik D, Rozpravkova M, Matusevska M, Ferkova J, Kluchova D. Three-dimensional CAD/CAM imaging of the maxillary sinus in ageing process. *Ann Anat.* 2018 Jul;218:69-82. doi: 10.1016/j.aanat.2018.01.008.
47. Przysłańska A, Kulczyk T, Rewekant A, Sroka A, Jończyk-Potoczna K, Lorkiewicz-Muszyńska D, et al. Introducing a simple method of maxillary sinus volume assessment based on linear dimensions. *Ann Anat.* 2018 Jan;215:47-51. doi: 10.1016/j.aanat.2017.09.010.
48. Kim HY, Kim MB, Dhong HJ, Jung YG, Min JY, Chung SK, et al. Changes of maxillary sinus volume and bony thickness of the paranasal sinuses in longstanding pediatric chronic rhinosinusitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2008 Jan;72(1):103-108. doi: 10.1016/j.ijporl.2007.09.018.
49. Lessa AMG, Oliveira VS, Costa RBA, Meneses ATR, Crusoé-Rebello I, Costa FWG, et al. Anatomical study of the maxillary sinus: which characteristics can influence its volume? *Surg Radiol Anat.* 2023 Jan;45(1):81-87. doi: 10.1007/s00276-022-03055-x.
50. Yazici D. The effect of frontal sinus pneumatization on anatomic variants of paranasal sinuses. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2019 Apr;276(4):1049-1056. doi: 10.1007/s00405-018-5259-y.
51. Tian XM, Qian L, Xin XZ, Wei B, Gong Y. An Analysis of the Proximity of Maxillary Posterior Teeth to the Maxillary Sinus Using Cone-beam Computed Tomography. *J Endod.* 2016 Mar;42(3):371-377. doi: 10.1016/j.joen.2015.10.017.
52. Sánchez-Pérez A, Boracchia AC, López-Jornet P, Boix-García P. Characterization of the Maxillary Sinus Using Cone Beam Computed Tomography. A Retrospective Radiographic Study. *Implant Dent.* 2016 Dec;25(6):762-769. doi: 10.1097/ID.0000000000000485.
53. Whyte A, Boeddinghaus R. The maxillary sinus: Physiology, development and imaging anatomy. *Dentomaxillofacial Radiol.* 2019;48:20190205. doi: 10.1259/dmfr.20190205.

54. Amine K, Slaoui S, Kanice FZ, Kissa J. Evaluation of maxillary sinus anatomical variations and lesions: A retrospective analysis using cone beam computed tomography. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg*. 2020 Nov;121(5):484-489. doi: 10.1016/j.jormas.2019.12.021.
55. Schriber M, von Arx T, Sendi P, Jacobs R, Suter VG, Bornstein MM. Evaluating Maxillary Sinus Septa Using Cone Beam Computed Tomography: Is There a Difference in Frequency and Type Between the Dentate and Edentulous Posterior Maxilla? *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2017 Nov/Dec;32(6):1324-1332. doi: 10.11607/jomi.5854.
56. Selcuk A, Ozcan KM, Akdogan O, Bilal N, Dere H. Variations of maxillary sinus and accompanying anatomical and pathological structures. *J Craniofac Surg*. 2008 Jan;19(1):159-64. doi: 10.1097/scs.0b013e3181577b01.
57. Hung K, Montalvao C, Yeung AWK, Li G, Bornstein MM. Frequency, location, and morphology of accessory maxillary sinus ostia: a retrospective study using cone beam computed tomography (CBCT). *Surg Radiol Anat*. 2020 Feb;42(2):219-228. doi: 10.1007/s00276-019-02308-6.
58. Chan HL, Wang HL. Sinus pathology and anatomy in relation to complications in lateral window sinus augmentation. *Implant Dent*. 2011 Dec;20(6):406-12. doi: 10.1097/ID.0b013e3182341f79.
59. Mirdad A, Alaqeely R, Ajlan S, Aldosimani MA, Ashri N. Incidence of maxillary sinus septa in the saudi population. *BMC Med Imaging*. 2023;23(1):23. doi: 10.1186/s12880-023-00980-0.
60. Kühnel T. The maxillary sinus via a prelacrimal approach as a gateway to the retromaxillary space and orbital floor. *HNO*. 2020 Aug;68(8):590-597. German. doi: 10.1007/s00106-020-00867-4.
61. Naumenko A, Krynychko L, Rezmaq KFM. Air exchange in the maxillary sinus in the postoperative period after maxillary sinusotomy through the inner and middle nasal airway. *Оториноларингологія*. 2018;2(1):43-47.

62. Naumenko A, Krynychko L, Rezman KFM. Air exchange in the maxillary sinus in the postoperative period in patients with a maxillary sinus cyst after sinusotomy through the lower nasal airway. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2019;4(5 (21)):160-164. doi: 10.26693/jmbs04.05.160.
63. Безшапочний СБ, Гасюк ЮА, Лобурець ВВ, Лобурець АВ. Аеродинаміка порожнини носа та навколоносових пазух. *Вісник проблем біології і медицини*. 2018;4,1(146):52-56.
64. Bani-Ata M, Aleshawi A, Khatatbeh A, Al-Domaidat D, Alnussair B, Al-Shawaqfeh R, et al. Accessory Maxillary Ostia: Prevalence of an Anatomical Variant and Association with Chronic Sinusitis. *Int J Gen Med*. 2020 May 8;13:163-168. doi: 10.2147/IJGM.S253569.
65. Iwanaga J, Wilson C, Lachkar S, Tomaszewski KA, Walocha JA, Tubbs RS. Clinical anatomy of the maxillary sinus: application to sinus floor augmentation. *Anat Cell Biol*. 2019 Mar;52(1):17-24. doi: 10.5115/acb.2019.52.1.17.
66. Regnstrand T, Ezeldeen M, Shujaat S, Ayidh Alqahtani K, Benchimol D, Jacobs R. Three-dimensional quantification of the relationship between the upper first molar and maxillary sinus. *Clin Exp Dent Res*. 2022;8(3):750-6. doi: 10.1002/cre2.561.
67. Pei J, Liu J, Chen Y, Liu Y, Liao X, Pan J. Relationship between maxillary posterior molar roots and the maxillary sinus floor: Cone-beam computed tomography analysis of a western Chinese population. *J Int Med Res*. 2020;48(6):300060520926896. doi: 10.1177/0300060520926896.
68. Wong J, Lee A, Zhang C. Diagnosis and Management of Apical Fenestrations Associated with Endodontic Diseases: A Literature Review. *Eur Endod J*. 2021 Apr;6(1):25-33. doi: 10.14744/ej.2020.51422.
69. Leszczyńska J, Stryjewska-Makuch G, Ścierański W, Lisowska G. Bacterial Flora of the Nose and Paranasal Sinuses Among Patients Over 65 Years Old with Chronic Rhinosinusitis Who Underwent Endoscopic Sinus Surgery. *Clin Interv Aging*. 2020 Feb 14;15:207-215. doi: 10.2147/CIA.S215917.

70. Hirsch AG, Stewart WF, Sundaesan AS, Young AJ, Kennedy TL, Scott Greene J, et al. Nasal and sinus symptoms and chronic rhinosinusitis in a population-based sample. *Allergy*. 2017 Feb;72(2):274-281. doi: 10.1111/all.13042.
71. Hirsch AG, Nordberg C, Bandeen-Roche K, Tan BK, Schleimer RP, Kern RC, et al. Radiologic sinus inflammation and symptoms of chronic rhinosinusitis in a population-based sample. *Allergy*. 2020 Apr;75(4):911-920. doi: 10.1111/all.14106.
72. Kim JH, Cho C, Lee EJ, Suh YS, Choi BI, Kim KS. Prevalence and risk factors of chronic rhinosinusitis in South Korea according to diagnostic criteria. *Rhinology*. 2016 Dec 1;54(4):329-335. doi: 10.4193/Rhino15.157.
73. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020 Feb 20;58(Suppl S29):1-464. doi: 10.4193/Rhin20.600.
74. Олефіренко НМ, Царик ВВ. Сучасні аспекти патогенезу та лікування хронічного риносинуситу з назальним поліпозом (огляд літератури з описом клінічного випадку). *Астма та алергія*. 2025;1:55-62. doi: 10.31655/2307-3373-2025-1-55-62.
75. Luo S, Zhu Z, Li S. Chronic rhinosinusitis: A narrative review of predisposing factors and their relationships with endotypes *Allergy Medicine*. 2025 Jun;Vol 4:100050. <https://doi.org/10.1016/j.allmed.2025.100050>.
76. Matucci A, Bormioli S, Nencini F, Chiccoli F, Vivarelli E, Maggi E, et al. Asthma and Chronic Rhinosinusitis: How Similar Are They in Pathogenesis and Treatment Responses? *Int J Mol Sci*. 2021 Mar 24;22(7):3340. doi: 10.3390/ijms22073340.
77. Odat H, Alqudah M. Prevalence and pattern of humoral immunodeficiency in chronic refractory sinusitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2016 Oct;273(10):3189-93. doi: 10.1007/s00405-016-3981-x.
78. He Y, Fu Y, Wu Y, Zhu T, Li H. Pathogenesis and treatment of chronic rhinosinusitis from the perspective of sinonasal epithelial dysfunction. *Front Med (Lausanne)*. 2023 Apr 17;10:1139240. doi: 10.3389/fmed.2023.1139240.

79. Leason SR, Barham HP, Oakley G, Rimmer J, DelGaudio JM, Christensen JM, et al. Association of gastro-oesophageal reflux and chronic rhinosinusitis: systematic review and meta-analysis. *Rhinology*. 2017 Mar 1;55(1):3-16. doi: 10.4193/Rhino16.177.
80. Мазур ОО. Видовий склад і популяційний рівень мікробіоти вмісту гайморових пазух та ротоглотки у хворих на хронічний гнійний верхньощелепний синусит, асоційований із цукровим діабетом 1-го типу. *Буковинський медичний вісник*. 2021;25,3(99):52-60.
81. Mitchell MB, Workman AD, Lu R, Bhattacharyya N. Contemporary update on the microbiology of paranasal sinusitis. *Sinusitis* 2024;8(2):13-19. <https://doi.org/10.3390/sinusitis8020003>.
82. Lee JT, Simpson CA, Yang HH, Suh JD, Wang MB, Lagishetty V, et al. Fungal and Bacterial Microbiome in Sinus Mucosa of Patients with and without Chronic Rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2024 Mar;134(3):1054-1062. doi: 10.1002/lary.30941.
83. Ramakrishnan VR, Feazel LM, Gitomer SA, Ir D, Robertson CE, Frank DN. The microbiome of the middle meatus in healthy adults. *PLoS One*. 2013 Dec 30;8(12):e85507. doi: 10.1371/journal.pone.0085507.
84. Brook I. Microbiology of sinusitis. *Proc Am Thorac Soc*. 2011 Mar;8(1):90-100. doi: 10.1513/pats.201006-038RN.
85. Su WY, Liu C, Hung SY, Tsai WF. Bacteriological study in chronic maxillary sinusitis. *Laryngoscope*. 1983 Jul;93(7):931-4. doi: 10.1288/00005537-198307000-00016.
86. Gordts F, Halewyck S, Pierard D, Kaufman L, Clement PA. Microbiology of the middle meatus: a comparison between normal adults and children. *J Laryngol Otol*. 2000 Mar;114(3):184-8. doi: 10.1258/0022215001905292.
87. Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012 Jun 13;486(7402):207-14. doi: 10.1038/nature11234.

88. Paramasivan S, Bassiouni A, Shiffer A, Dillon MR, Cope EK, Cooksley C, et al. The international sinonasal microbiome study: A multicentre, multinational characterization of sinonasal bacterial ecology. *Allergy*. 2020 Aug;75(8):2037-2049. doi: 10.1111/all.14276.
89. Fischer JL, Lee JT. Update on the Role of the Microbiome in Chronic Rhinosinusitis. *Curr Treat Options Allergy*. 2024 May;11:17-33. <https://doi.org/10.1007/s40521-024-00361-0>.
90. Wagner Mackenzie B, Chang K, Zoing M, Jain R, Hoggard M, Biswas K, et al. Longitudinal study of the bacterial and fungal microbiota in the human sinuses reveals seasonal and annual changes in diversity. *Sci Rep*. 2019 Nov 22;9(1):17416. doi: 10.1038/s41598-019-53975-9.
91. Hogan DA, Kolter R. Pseudomonas-Candida interactions: an ecological role for virulence factors. *Science*. 2002 Jun 21;296(5576):2229-32. doi: 10.1126/science.1070784.
92. Lee JT, Simpson CA, Yang HH, Suh JD, Wang MB, Lagishetty V, et al. Fungal and Bacterial Microbiome in Sinus Mucosa of Patients with and without Chronic Rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2024 Mar;134(3):1054-1062. doi: 10.1002/lary.30941.
93. Leszczyńska J, Stryjewska-Makuch G, Ścierański W, Lisowska G. Bacterial Flora of the Nose and Paranasal Sinuses Among Patients Over 65 Years Old with Chronic Rhinosinusitis Who Underwent Endoscopic Sinus Surgery. *Clin Interv Aging*. 2020 Feb 14;15:207-215. doi: 10.2147/CIA.S215917.
94. Zblewski J, Kozakiewicz B, Dalke K, Gorna A. The role of probiotics in modulating the microbiota of the nose and paranasal sinuses and reducing chronic inflammation of the paranasal sinuses. *Pol Otorhino Rev*. 2025;14(1):26-31. doi: 10.5604/01.3001.0054.9412.
95. Barshak MB, Durand ML. The role of infection and antibiotics in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. 2017 Jan 23;2(1):36-42. doi: 10.1002/lio2.61.

96. Sivasubramaniam R, Douglas R. The microbiome and chronic rhinosinusitis. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* 2018 Oct 31;4(3):216-221. doi: 10.1016/j.wjorl.2018.08.004.
97. Miraglia Del Giudice M, Parisi GF, Indolfi C, Manti S, Leonardi S, Decimo F, et al. Nasal microbiome in chronic rhinosinusitis. *Minerva Pediatr (Torino).* 2022 Oct;74(5):586-592. doi: 10.23736/S2724-5276.20.05850-8.
98. Cho DY, Hunter RC, Ramakrishnan VR. The Microbiome and Chronic Rhinosinusitis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2020 May;40(2):251-263. doi: 10.1016/j.iac.2019.12.009.
99. Cleland EJ, Bassiouni A, Wormald PJ. The bacteriology of chronic rhinosinusitis and the pre-eminence of *Staphylococcus aureus* in revision patients. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2013 Aug;3(8):642-6. doi: 10.1002/alr.21159.
100. Larson DA, Han JK. Microbiology of sinusitis: does allergy or endoscopic sinus surgery affect the microbiologic flora? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011 Jun;19(3):199-203. doi: 10.1097/MOO.0b013e328344f67a.
101. Kamath MP, Shenoy SV, Mittal N, Sharma N. Microbiological analysis of paranasal sinuses in chronic sinusitis – A south Indian coastal study. *Egypt J Ear Nose Throat Allied Sci.* 2013 Aug;14(3):185-189. <https://doi.org/10.1016/j.ejenta.2013.08.002>.
102. Gelber JT, Cope EK, Goldberg AN, Pletcher SD. Evaluation of *Malassezia* and Common Fungal Pathogens in Subtypes of Chronic Rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2016 Sep;6(9):950-5. doi: 10.1002/alr.21777.
103. Allison DL, Willems HME, Jayatilake JAMS, Bruno VM, Peters BM, Shirtliff ME. Candida-Bacteria Interactions: Their Impact on Human Disease. *Microbiol Spectr.* 2016 Jun;4(3). doi: 10.1128/microbiolspec.VMBF-0030-2016.
104. Chakrabarti A, Sharma SC. Paranasal sinus mycoses. *Indian J Chest Dis Allied Sci.* 2000 Oct-Dec;42(4):293-304.

105. Van Daele R, Spriet I, Wauters J, Maertens J, Mercier T, Van Hecke S, et al. Antifungal drugs: What brings the future? *Med Mycol.* 2019 Jun 1;57(Suppl 3):S328-S343. doi: 10.1093/mmy/myz012.
106. Das A, Bal A, Chakrabarti A, Panda N, Joshi K. Spectrum of fungal rhinosinusitis: a histopathologist's perspective. *Histopathology.* 2009 Jun;54(7):854-9. doi: 10.1111/j.1365-2559.2009.03309.x.
107. Gupta N, Yadav VK, Gacem A, Al-Dossari M, Yadav KK, Abd El-Gawaad NS, et al. Deleterious Effect of Air Pollution on Human Microbial Community and Bacterial Flora: A Short Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 Nov 22;19(23):15494. doi: 10.3390/ijerph192315494.
108. Elgamal Z, Singh P, Geraghty P. The Upper Airway Microbiota, Environmental Exposures, Inflammation, and Disease. *Medicina (Kaunas).* 2021 Aug 14;57(8):823. doi: 10.3390/medicina57080823.
109. Sangoi AR, Rogers WM, Longacre TA, Montoya JG, Baron EJ, Banaei N. Challenges and pitfalls of morphologic identification of fungal infections in histologic and cytologic specimens: a ten-year retrospective review at a single institution. *Am J Clin Pathol.* 2009 Mar;131(3):364-75. doi: 10.1309/AJCP99OOOZSNISCZ.
110. Шкорботун ЯВ, Скорик МА. Особливості хімічного складу грибкових тіл навколоносових синусів. *Оториноларингологія.* 2021;1(4):46-55.
111. Nyunt TPK, Mullol J, Snidvongs K. Immune response to fungi in diabetic patients with invasive fungal rhinosinusitis. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2020 Dec;38(4):233-238. doi: 10.12932/AP-080620-0874.
112. Durbec M, Bienvenu AL, Picot S, Dubreuil C, Cosmidis A, Tringali S. Maxillary sinus fungal infection by *Acremonium*. *Europ Ann of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases.* 2011;128(1):41-3. doi.org/10.1016/j.anorl.2010.10.00.
113. Kim S, Kim SH, Kweon E, Kim J. Apoptotic factors, CaNma111 and CaYbh3, function in candida albicans filamentation by regulating the hyphal suppressors,

- Nrg1 and Tup1. *J Microbiol.* 2023 Apr;61(4):403-409. doi: 10.1007/s12275-023-00034-8.
114. Fahal AH, Suliman SH, Hay R. Mycetoma: The Spectrum of Clinical Presentation. *Trop Med Infect Dis.* 2018;3(3):97. doi: 10.3390/tropicalmed3030097.
115. Gomes C, Fidel S, Fidel R, de Moura Sarquis MI. Isolation and taxonomy of filamentous fungi in endodontic infections. *J Endod.* 2010 Apr;36(4):626-9. doi: 10.1016/j.joen.2010.01.016.
116. Gomes CC, Pinto LC, Victor FL, Silva EA, Ribeiro Ade A, Sarquis MI, et al. Aspergillus in endodontic infection near the maxillary sinus. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2015 Sep-Oct;81(5):527-32. doi: 10.1016/j.bjorl.2015.07.013.
117. Park GY, Kim HY, Min JY, Dhong HJ, Chung SK. Endodontic treatment: a significant risk factor for the development of maxillary fungal ball. *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 2010 Sep;3(3):136-40. doi: 10.3342/ceo.2010.3.3.136.
118. Шкорботун ЯВ, Скорик МА. Особливості діагностики грибкових тіл навколоносових синусів ятрогенного генезу. *Оториноларингологія.* 2020;5-6(3):4-11.
119. Alberti A, Corbella S, Taschieri S, Francetti L, Fakhruddin KS, Samaranayake LP. Fungal species in endodontic infections: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE.* 2021;16:e0255003. doi: 10.1371/journal.pone.0255003.
120. Asgary S, Talebzadeh B. Surgical endodontics for management of progressive actinomycosis. *Gen Dent.* 2020 Jan-Feb;68(1):61-64.
121. Basurrah M, Kim DH, Lee IH, Kim SW, Kim SW. Effects of Dental Factors on Fungal Sinusitis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2022;84(4):309-314. doi: 10.1159/000519213.
122. Miloshev B, Davidson CM, Gentles JC, Sandison AT. Aspergilloma of paranasal sinuses and orbit in Northern Sudanese. *Lancet.* 1966 Apr 2;1(7440):746-7. doi: 10.1016/s0140-6736(66)90898-1.

123. Melancon CC, Lindsey J, Russell GB, Clinger JD. The role of galactomannan *Aspergillus* antigen in diagnosing acute invasive fungal sinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2019;9(1):60-6. doi: 10.1002/alr.22225.
124. Beyki A, Zardast M, Nasrollahi Z. Maxillary sinus aspergillosis: a case report of the timely failure to treatment. *Iran J Microbiol.* 2019 Aug;11(4):345-348.
125. Li E, Rodriguez A, Luong AU, Allen D, Knight JM, Kheradmand F, et al. The immune response to airway mycosis. *Curr Opin Microbiol.* 2021;62:45-50. doi: 10.1016/j.mib.2021.04.009.
126. Leszczyńska J, Stryjewska-Makuch G, Lisowska G, Kolebacz B, Michalak-Kolarz M. Fungal sinusitis among patients with chronic rhinosinusitis who underwent endoscopic sinus surgery. *Otolaryngol Pol.* 2018;72(4):35-41. doi: 10.5604/01.3001.0012.1263.
127. Mancuso RF. Pediatric Allergic Fungal Sinusitis: A Clinical Review *Pediatr Ann.* 2021;50(7):e297-e303. doi: 10.3928/19382359-20210706-01.
128. Costa F, Emanuelli E, Franz L, Tel A, Sembronio S, Robiony M. Fungus ball of the maxillary sinus: Retrospective study of 48 patients and review of the literature. *Am J Otolaryngol.* 2019 Sep-Oct;40(5):700-704. doi: 10.1016/j.amjoto.2019.06.006.
129. Ma C, Ryan MW, Marple BF, Halderman AA. Fungal sinusitis: a spectrum of disease *Int Forum Allergy Rhinol.* 2021;11(5):935-937. doi: 10.1002/alr.22736.
130. Raizada N, Jyotsna VP, Kandasamy D, Xess I, Thakar A, Tandon N. Invasive fungal rhinosinusitis in patients with diabetes. *J Infect Dev Ctries.* 2018 Sep 30;12(9):787-793. doi: 10.3855/jidc.9699.
131. Garcia-Giraldo AM, Mora BL, Loaiza-Castaño JM, Cedano JA, Rosso F. Invasive fungal infection by *Aspergillus flavus* in immunocompetent hosts: A case series and literature review. *Med Mycol Case Rep.* 2018 Oct 25;23:12-15. doi: 10.1016/j.mmcr.2018.10.006.

132. Alroqi A. A case report of rare fungal pathogens causing recurrent allergic fungal rhinosinusitis and literature review. *Sci Prog.* 2021 Oct;104(4):368504211053512. doi: 10.1177/00368504211053512.
133. Alarifi I, Alsaleh S, Alqaryan S, Assiri H, Alsukayt M, Alswayyed M, Alromaih S, Aloulah M, Alroqi AS, AlQahtani A, Sumaily I. Chronic Granulomatous Invasive Fungal Sinusitis: A Case Series and Literature Review. *Ear Nose Throat J.* 2021 Sep;100(5_suppl):720S-727S. doi: 10.1177/0145561320904620.
134. Cho SH, Hamilos DL, Han DH, Laidlaw TM. Phenotypes of Chronic Rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020 May;8(5):1505-1511. doi: 10.1016/j.jaip.2019.12.021.
135. Chua AJ, Jafar A, Luong AU. Update on allergic fungal rhinosinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2023 Sep;131(3):300-306. doi: 10.1016/j.anai.2023.02.018.
136. Suzuki M, Connell J, Psaltis AJ. Pediatric allergic fungal rhinosinusitis: optimizing outcomes. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2021 Dec 1;29(6):510-516. doi: 10.1097/MOO.0000000000000761.
137. Dhanani R, Ghaloo SK, Salam B, Pasha HA, Yousuf FH, Ikram M. Prevalence of allergic fungal sinusitis among patients with nasal polyposis. *J Pak Med Assoc.* 2021 Jun;71(6):1605-1607. doi: 10.47391/JPMA.050.
138. Manila N, Nair M, Liang H. Incidental Findings of Asymptomatic Fungal Infection. *Case Rep Dent.* 2022 Sep 5;2022:3694968. doi: 10.1155/2022/3694968.
139. Craig JR, Tataryn RW, Aghaloo TL, Pokorny AT, Gray ST, Mattos JL, et al. Management of odontogenic sinusitis: multidisciplinary consensus statement *Int Forum Allergy Rhinol.* 2020;10(7):901-912. doi: 10.1002/alr.22598.
140. Sajjad SMQ, Suhail Z, Ahmed R. Prevalence of fungal infection in nasal polyposis - A cross-sectional study, conducted at a tertiary care hospital in Karachi. *J Pak Med Assoc.* 2020;70(1):48-52. doi: 10.5455/JPMA.296507.
141. Singhal N, Raghubanshi G, Handa U, Punia RP, Singhal S. Fine needle aspiration cytology: a useful technique for diagnosis of invasive fungal

- rhinosinusitis. *Head Neck Pathol.* 2013 Sep;7(3):236-240. doi: 10.1007/s12105-013-0434-3.
142. Mahomva CR, Hoying D, Sbeih F, Chaaban MR. A diagnostic algorithm for early diagnosis and management of acute invasive fungal sinusitis. *Am J Otolaryngol.* 2022;43(6):103611. doi: 10.1016/j.amjoto.2022.103611.
143. Yin LX, Spillinger A, Lees KA, Bailey KR, Choby G, O'Brien EK, et al. An internally validated diagnostic tool for acute invasive fungal sinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2021;11(1):65-74. doi: 10.1002/alr.22635.
144. Mark IT, Glastonbury CM. Role of Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging in the Evaluation of Headache Due to Paranasal Sinus and Teeth Disorder. *Neurol Clin.* 2022;40(3):631-639. doi: 10.1016/j.ncl.2022.02.009.
145. Singh N, Siddaraju N, Kumar S, Muniraj F, Bakshi S, Gopalakrishnan S. Fine-needle aspiration biopsy as an initial diagnostic modality in a clinically unsuspected case of invasive maxillary fungal sinusitis: A case report. *Diagn Cytopathol.* 2010 Apr;38(4):290-293. doi: 10.1002/dc.21216.
146. Badiee P, Alborzi A, Karimi M, Pourabbas B, Haddadi P, Mardaneh J, et al. Diagnostic potential of nested PCR, galactomannan EIA, and beta-D-glucan for invasive aspergillosis in pediatric patients. *J Infect Dev Ctries.* 2012 Apr 13;6(4):352-357. doi: 10.3855/jidc.2110. PMID: 22505446.
147. Arvanitis M, Anagnostou T, Fuchs BB, Caliendo AM, Mylonakis E. Molecular and nonmolecular diagnostic methods for invasive fungal infections. *Clin Microbiol Rev.* 2014 Jul;27(3):490-526. doi: 10.1128/CMR.00091-13.
148. Mendonça A, Santos H, Franco-Duarte R, Sampaio P. Fungal infections diagnosis - Past, present and future. *Res Microbiol.* 2022 Mar-Apr;173(3):103915. doi: 10.1016/j.resmic.2021.103915.
149. Neofytos D, Horn D, Anaissie E, Steinbach W, Olyaei A, Fishman J, et al. Epidemiology and outcome of invasive fungal infection in adult hematopoietic stem cell transplant recipients: analysis of Multicenter Prospective Antifungal

- Therapy (PATH) Alliance registry. *Clin Infect Dis*. 2009 Feb 1;48(3):265-273. doi: 10.1086/595846.
150. Kontoyiannis DP, Marr KA, Park BJ, Alexander BD, Anaissie EJ, Walsh TJ, et al. Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001-2006: overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) Database. *Clin Infect Dis*. 2010 Apr 15;50(8):1091-1100. doi: 10.1086/651263.
151. Sinha A, Phukan JP, Bandyopadhyay G, Sengupta S, Bose K, Mondal RK, et al. Clinicopathological study of rhinosporidiosis with special reference to cytodagnosis. *J Cytol*. 2012 Oct;29(4):246-249. doi: 10.4103/0970-9371.103943.
152. Tahiri G, Lax C, Cánovas-Márquez JT, Carrillo-Marín P, Sanchis M, Navarro E, et al. Mucorales and Mucormycosis: Recent Insights and Future Prospects. *J Fungi (Basel)*. 2023;9(3):335. doi: 10.3390/jof9030335.
153. Ding Q, Ye C. Microbial cell factories based on filamentous bacteria, yeasts, and fungi. *Microb Cell Fact*. 2023 Jan 30;22(1):20. doi: 10.1186/s12934-023-02025-1.
154. Darwish RM, AlMasri M, Al-Masri MM. Mucormycosis: The hidden and forgotten disease. *J Appl Microbiol*. 2022 Jun;132(6):4042-4057. doi: 10.1111/jam.15487.
155. Kim JS, So SS, Kwon SH. The increasing incidence of paranasal sinus fungus ball: a retrospective cohort study in two hundred forty-five patients for fifteen years. *Clin Otolaryngol*. 2017 Feb;42(1):175-179. doi: 10.1111/coa.12588.
156. Mitsimponas KT, Walsh S, Collyer J. Bilateral maxillary sinus fungus ball: report of a case. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2009 Apr;47(3):242. doi: 10.1016/j.bjoms.2008.08.023.
157. Kim JS, Kwon SH, Kim JS, Heo SJ. Bilateral paranasal sinus fungal balls: A retrospective cohort study in 28 patients over a 21-year period. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(33):e30174. doi: 10.1097/MD.00000000000030174.

158. Edelmayer L, Ito C, Lee WS, Kimbrough J, Kountakis SE, Byrd JK. Conversion to Chronic Invasive Fungal Sinusitis From Allergic Fungal Sinusitis in Immunocompetence. *Laryngoscope*. 2019 Nov;129(11):2447-2450. doi: 10.1002/lary.27884.
159. Wang LL, Chen FJ, Yang LS, Li JE. Analysis of pathogenetic process of fungal rhinosinusitis: Report of two cases. *World J Clin Cases*. 2020 Jan 26;8(2):451-463. doi: 10.12998/wjcc.v8.i2.451.
160. Gupta MK, Kumar N, Dhameja N, Sharma A, Tilak R. Laboratory diagnosis of mucormycosis: Present perspective. *J Family Med Prim Care*. 2022 May;11(5):1664-1671. doi: 10.4103/jfmpe.jfmpe_1479_21.
161. García J, Pemán J. Microbiological diagnosis of invasive mycosis. *Rev Iberoam Micol*. 2018;35(4):179-185. doi: 10.1016/j.riam.2018.05.003.
162. Cho SH. Unveiling the Diverse Spectrum of Fungal Rhinosinusitis. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2020 May;13(2):89-90. doi: 10.21053/ceo.2019.02026.
163. Liu X, Liu C, Wei H, He S, Dong S, Zhou B, et al. A retrospective analysis of 1,717 paranasal sinus fungus ball cases from 2008 to 2017. *Laryngoscope*. 2020 Jan;130(1):75-79. doi: 10.1002/lary.27869.
164. Knight JM, Wu Y, Mauk K, Weatherhead J, Anvari S, Kheradmand F, et al. Airway Mycosis and the Regulation of Type 2 Immunity. *J Fungi (Basel)*. 2020 May 29;6(2):74. doi: 10.3390/jof6020074.
165. Humbert M, Bousquet J, Bachert C, Palomares O, Pfister P, Kottakis I, et al. IgE-Mediated Multimorbidities in Allergic Asthma and the Potential for Omalizumab Therapy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019 May-Jun;7(5):1418-1429. doi: 10.1016/j.jaip.2019.02.030.
166. Dykewicz MS, Rodrigues JM, Slavin RG. Allergic fungal rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;142(2):341-351. doi: 10.1016/j.jaci.2018.06.023.
167. Manjunath KS, Shivaswamy S, Kulkarni JD, Kenkare Venkatachalaiah R. Rhino-orbito-cerebral mucormycosis (ROCM) with internal carotid artery stenosis

- in a diabetic patient with caries tooth and oroantral fistula. *BJR Case Rep.* 2016 May 2;2(2):20150447. doi: 10.1259/bjrcr.20150447.
168. Reid G, Lynch JP 3rd, Fishbein MC, Clark NM. Mucormycosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2020 Feb;41(1):99-114. doi: 10.1055/s-0039-3401992.
169. Безега МІ, Безшапочний СБ, Лобурець ВВ, Лобурець АВ, Джіров ОР. Риноцеребральний мукоромікоз. Клінічний випадок. *Оториноларингологія.* 2022;5(5):86-91.
170. Mazzai L, Anglani M, Giraudo C, Martucci M, Cester G, Causin F. Imaging features of rhinocerebral mucormycosis: from onset to vascular complications. *Acta Radiol.* 2022 Feb;63(2):232-244. doi: 10.1177/0284185120988828.
171. Meyerowitz EA, Sanchez S, Mansour MK, Triant VA, Goldberg MB. Isolated Cerebral Mucormycosis in Immunocompetent Adults who Inject Drugs: Case Reports and Systematic Review of the Literature. *Open Forum Infect Dis.* 2020 Nov 13;7(12):ofaa552. doi: 10.1093/ofid/ofaa552.
172. Dixit R, Gupta A, Prakash A, Pradhan GS. Magnetic resonance imaging of rhino-orbito-cerebral mucormycosis: a pictorial review. *Acta Radiol.* 2023 Apr;64(4):1641-1649. doi: 10.1177/02841851221132788.
173. Prakash H, Chakrabarti A. Global Epidemiology of Mucormycosis. *J Fungi (Basel).* 2019 Mar 21;5(1):26. doi: 10.3390/jof5010026.
174. Савчук АІ, Ільїна-Стогнієнко ВЮ, Гайдей ВР, Пилипюк МВ, Бандаш ТВ, Бошкова ЛК, та ін. Випадок мукоромікозу придаткових пазух носа у пацієнтка з інфекцією COVID-19. *Вісник морської медицини.* 2021;3(92):3-8. doi 10.5281/zenodo.5593302.
175. Sharma S, Grover M, Bhargava S, Samdani S, Kataria T. Post coronavirus disease mucormycosis: a deadly addition to the pandemic spectrum. *J Laryngol Otol.* 2021 May;135(5):442-447. doi: 10.1017/S0022215121000992.
176. Arora RD, Nagarkar NM, Sasanka KSBSK, Thangaraju P, Mehta R, Satpute SS, et al. Epidemic in pandemic: Fungal sinusitis in COVID-19. *J Family Med Prim Care.* 2022 Feb;11(2):807-811. doi: 10.4103/jfmpe.jfmpe_1352_21.

177. Frazier KM, Hooper JE, Mostafa HH, Stewart CM. SARS-CoV-2 Virus Isolated From the Mastoid and Middle Ear: Implications for COVID-19 Precautions During Ear Surgery. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020 Oct 1;146(10):964-966. doi: 10.1001/jamaoto.2020.1922.
178. Tewari S, Vashishth A. Painful trigeminal neuropathy in patients with invasive fungal sinusitis post COVID-19 infection. *Pain Pract.* 2022 Feb;22(2):295. doi: 10.1111/papr.13068.
179. Datarkar A, Bhawalkar A, Daware S, Deshpande A, Walkey D. Anti-fungal therapy: An overview for maxillofacial surgeons in post-covid-19 fungal infections. 2022;13(3):330-336. doi: 10.4103/njms.njms_412_21.
180. Kanagalingam J, Bhatia K, Georgalas C, Fokkens W, Miszkziel K, Lund VJ. Maxillary mucosal cyst is not a manifestation of rhinosinusitis: results of a prospective three-dimensional CT study of ophthalmic patients. *Laryngoscope.* 2009 Jan;119(1):8-12. doi: 10.1002/lary.20037.
181. Allard RH, van der Kwast WA, van der Waal I. Mucosal antral cysts. Review of the literature and report of a radiographic survey. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1981 Jan;51(1):2-9. doi: 10.1016/0030-4220(81)90118-3.
182. Nunes CA, Guedes OA, Alencar AH, Peters OA, Estrela CR, Estrela C. Evaluation of Periapical Lesions and Their Association with Maxillary Sinus Abnormalities on Cone-beam Computed Tomographic Images. *J Endod.* 2016 Jan;42(1):42-46. doi: 10.1016/j.joen.2015.09.014.
183. Beaumont C, Zafiroopoulos GG, Rohmann K, Tatakis DN. Prevalence of maxillary sinus disease and abnormalities in patients scheduled for sinus lift procedures. *J Periodontol.* 2005 Mar;76(3):461-467. doi: 10.1902/jop.2005.76.3.461.
184. McLean AC, Vargas PA. Cystic Lesions of the Jaws: The Top 10 Differential Diagnoses to Ponder. *Head Neck Pathol.* 2023 Mar;17(1):85-98. doi: 10.1007/s12105-023-01525-1.

185. Barrios-Garay K, Agudelo-Sánchez LF, Aguirre-Urizar JM, Gay-Escoda C. Critical assessment of the latest classification of jaw cysts proposed by the World Health Organization (2017). *J Clin Exp Dent*. 2021 Nov 1;13(11):e1147-e1153. doi: 10.4317/jced.58764.
186. Elashry MM, Alharbi H, Elgby A, Elsharkawy L, Saleh W. A rare presentation of a mucocele in a separate compartment of maxillary sinus. *SAGE Open Med Case Rep*. 2023 Jan 24;11:2050313X221149360. doi: 10.1177/2050313X221149360.
187. Siwach P, Joy T, Gaikwad S, Meshram V. Postoperative maxillary cyst. *Indian J Dent Res*. 2020 Jan-Feb;31(1):157-159. doi: 10.4103/ijdr.IJDR_259_18.
188. Golaszewski J, Muñoz R, Barazarte D, Perez L. Surgical ciliated cyst after maxillary orthognathic surgery: a literature review and case report. *Oral Maxillofac Surg*. 2019 Sep;23(3):281-284. doi: 10.1007/s10006-019-00761-6.
189. D'Souza ZI, Sattar S, Padhye M, Desai RS. Non-Surgical Ciliated Cyst of the Maxilla - An Unconventional Variant. *Contemp Clin Dent*. 2022 Oct-Dec;13(4):392-394. doi: 10.4103/ccd.ccd_408_21.
190. Giotakis EI, Weber RK. Cysts of the maxillary sinus: a literature review. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2013 Sep;3(9):766-771. doi: 10.1002/alr.21177.
191. Kim SB, Yun PY, Kim YK. Clinical evaluation of sinus bone graft in patients with mucous retention cyst. *Maxillofac Plast Reconstr Surg*. 2016 Sep 25;38(1):35. doi: 10.1186/s40902-016-0081-1.
192. Gong T, Hu C, Chen Y, Zhou N, Wu H, Man Y. Raising the transcrestal sinus floor in the presence of antral pseudocysts, and in sinus floors with a normal Schneiderian membrane: a retrospective cohort study. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2019 Jun;57(5):466-472. doi: 10.1016/j.bjoms.2019.04.007.
193. Ritter A, Rozendorn N, Avishai G, Rosenfeld E, Koren I, Soudry E. Preoperative Maxillary Sinus Imaging and the Outcome of Sinus Floor Augmentation and Dental Implants in Asymptomatic Patients. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2020 Mar;129(3):209-215. doi: 10.1177/0003489419883292.

194. Tercanli Alkis H, Kurtuldu E, Bilge NH, Yilmaz S, Bilge OM. Environmental temperature and air humidity and prevalence of maxillary sinus retention cysts: possible relationships (preliminary study). *Oral Radiol.* 2019 Sep;35(3):296-300. doi: 10.1007/s11282-018-0362-8.
195. Hong SL, Cho KS, Roh HJ. Maxillary sinus retention cysts protruding into the inferior meatus. *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 2014 Sep;7(3):226-228. doi: 10.3342/ceo.2014.7.3.226.
196. Lazăr L, Loghin A, Bud ES, Cerghizan D, Horváth E, Nagy EE. Cyclooxygenase-2 and matrix metalloproteinase-9 expressions correlate with tissue inflammation degree in periodontal disease. *Rom J Morphol Embryol.* 2015;56(4):1441-1446.
197. Журавльов АС, Карчинський ОО. Діагностика гострих параназальних синуситів на основі використання дистанційної інфрачервоної термографії. *Ринологія.* 2017;2:10-20.
198. Koeller KK. Radiologic Features of Sinonasal Tumors. *Head Neck Pathol.* 2016 Mar;10(1):1-12. doi: 10.1007/s12105-016-0686-9.
199. Григоров СМ, Демяник ДС, Волошан ОО, Ентіна ЮМ, Аврунін ОГ. Можливості прогнозування та оцінки результатів лікування пацієнтів ретроспективної групи з різноманітними формами одонтогенного верхньощелепного синуситу за допомогою автоматизованої комп'ютерної програми. *Український журнал медицини, біології та спорту.* 2019;4,5(21):266-271. doi: 10.26693/jmbs04.05.266.
200. Anitua E, Alkhraisat MH, Torre A, Eguia A. Are mucous retention cysts and pseudocysts in the maxillary sinus a risk factor for dental implants? A systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2021 May 1;26(3):e276-e283. doi: 10.4317/medoral.24155.
201. Fang Y, Bi Y, Mashrah MA, Su Y, Ge L, Dong Y, et al. Does the Presence of Pathological Change in the Schneiderian Membrane Increase the Risk of

- Membrane Perforation During Sinus Floor Elevation? A Systemic Review. *J Oral Implantol*. 2022 Apr 1;48(2):147-157. doi: 10.1563/aaid-joi-D-20-00145.
202. Ahmed ANA, Elsharnouby MM, Elbeghermy MM. Nasal sinuses cholesteatoma: case series and review of the English literature. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2023 Feb;280(2):743-756. doi: 10.1007/s00405-022-07564-8.
203. Lafuente-Ibáñez de Mendoza I, Aguirre-Urizar JM, Villatoro-Ugalde V, Magaña-Quiñones JJ, Lana-Ojeda J, Mosqueda-Taylor A. Peripheral odontogenic keratocyst: Clinicopathological and immunohistochemical characterization. *Oral Dis*. 2022 May;28(4):1198-1206. doi: 10.1111/odi.13834.
204. Harar RP, Chadha NK, Rogers G. Are maxillary mucosal cysts a manifestation of inflammatory sinus disease? *J Laryngol Otol*. 2007 Aug;121(8):751-754. doi: 10.1017/S0022215107005634.
205. Андрейчин ЮМ, Омеляш ВІ. Діагностика синуситів. Інфекційні хвороби. 2016;2(84):77-82.
206. Phothikhun S, Suphanantachat S, Chuenchompoonut V, Nisapakultorn K. Cone-beam computed tomographic evidence of the association between periodontal bone loss and mucosal thickening of the maxillary sinus. *J Periodontol*. 2012 May;83(5):557-64. doi: 10.1902/jop.2011.110376.
207. Peighoun M, Samieirad S, Mohtasham N, Tohidi E, Moeini S. Surgical Ciliated Cyst of the Posterior Maxilla in an Old Male, Mimicking Residual Cyst or Odontogenic Keratocyst: A Case Report. *World J Plast Surg*. 2022 Mar;11(1):132-137. doi: 10.52547/wjps.11.1.132.
208. Chien CC, Wu YH, Kuo YS, Chiang CP. Orthokeratinized odontogenic cyst in the right maxilla. *J Formos Med Assoc*. 2019 Sep;118(9):1375-1377. doi: 10.1016/j.jfma.2019.05.018.
209. Kende P, Mathai PC, Landge J, Aggarwal N, Ghodke M, Chellappa N, et al. Combined endoscopic and intra-oral approach for chronic maxillary sinusitis of dental origin-a prospective clinical study. *Oral Maxillofac Surg*. 2019 Dec;23(4):429-437. doi: 10.1007/s10006-019-00792-z.

210. Gang N, JiaMin C, Ye W, FuPing X, HuanHuan L, LiSong L. Comparing the efficacy of sinus irrigation with traditional Caldwell-Luc procedure following odontogenic cyst surgery involving the maxillary sinus. *Sci Rep*. 2021 Sep 13;11(1):18136. doi: 10.1038/s41598-021-97477-z.
211. Попов РВ, Дземан НА, Головчанська ОД, Берест ДВ. Одонтогенні верхньощелепні синусити – міждисциплінарна проблема клінічної медицини: погляд лікаря-стоматолога та оториноларинголога. *Терапевтика*. 2021;2(4):71-83. doi:10.31793/2709-7404.2021.2-4.71.
212. Shanti RM, Alawi F, Lee SM, Henderson AJ, Sangal NR, Adappa ND. Multidisciplinary approaches to odontogenic lesions. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020 Feb;28(1):36-45. doi: 10.1097/MOO.0000000000000603.
213. Craig JR, Tatoryn RW, Cha BY, Bhargava P, Pokorny A, Gray ST, et al. Diagnosing odontogenic sinusitis of endodontic origin: A multidisciplinary literature review. *Am J Otolaryngol*. 2021 May-Jun;42(3):102925. doi: 10.1016/j.amjoto.2021.102925.
214. Hwang MJ, Lee YP, Lang MJ, Wu YH, Chiang CP, Chueh LH. Clinicopathological study of radicular cysts with actinomycosis. *J Dent Sci*. 2021 Jul;16(3):825-830. doi: 10.1016/j.jds.2021.04.008.
215. Psillas G, Papaioannou D, Petsali S, Dimas GG, Constantinidis J. Odontogenic maxillary sinusitis: A comprehensive review. *J Dent Sci*. 2021 Jan;16(1):474-481. doi: 10.1016/j.jds.2020.08.001.
216. Peñarrocha-Oltra S, Soto-Peñaloza D, Bagán-Debón L, Bagan JV, Peñarrocha-Oltra D. Association between maxillary sinus pathology and odontogenic lesions in patients evaluated by cone beam computed tomography. A systematic review and meta-analysis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2020 Jan 1;25(1):e34-e48. doi: 10.4317/medoral.23172.
217. Goyal VK, Spillinger A, Peterson EI, Craig JR. Odontogenic sinusitis publication trends from 1990 to 2019: a systematic review. *Eur Arch*

- Otorhinolaryngol. 2021 Oct;278(10):3857-3865. doi: 10.1007/s00405-021-06688-7.
218. Wang JH, Jang YJ, Lee B. Natural Course of Retention 143 Cysts of the Maxillary Sinus: Long-Term Follow-Up Results. *The Laryngoscope*. 2007;117:341-344. doi:10.1097/01.mlg.0000250777.52882.7a.
219. Yanagisawa E, Mirante JP, Christmas DA. Endoscopic View of Maxillary Sinus Cysts Viewed Through an Accessory Maxillary Ostium. *Ear Nose Throat J*. 2021;100(5):431S-432S. doi: 10.1177/0145561319882580.
220. Chehal HK, Upadhyaya JD, Islam S, Bhattacharyya I. Pigmented lateral periodontal cyst: A case report and review of pigmented odontogenic cysts *J Oral Maxillofac Pathol*. 2020;24(3):592. doi: 10.4103/jomfp.JOMFP_179_20.
221. Nurchis MC, Pascucci D, Lopez MA, Moffa A, Passarelli PC, Bressi F, et al. Epidemiology of odontogenic sinusitis: an old, underestimated disease, even today. A narrative literature review. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2020 Sep-Oct;34(5 Suppl. 3):195-200.
222. AlKhudair B, AlKhatib A, AlAzzeh G, AlMomen A. Bilateral dentigerous cysts and ectopic teeth in the maxillary sinuses: A case report and literature review. *Int J Surg Case Rep*. 2019;55:117-120. doi: 10.1016/j.ijscr.2019.01.012.
223. Khandeparker RV, Khandeparker PV, Virginkar A, Savant K. Bilateral Maxillary Dentigerous Cysts in a Nonsyndromic Child: A Rare Presentation and Review of the Literature. *Case Rep Dent*. 2018;2018:7583082. doi: 10.1155/2018/7583082.
224. Courtot R, Devoize L, Louvrier A, Pereira B, Caillet J, Meyer C, et al. Surgical approach of ectopic maxillary third molar avulsion: Systematic review and meta-analysis. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg*. 2021;122(1):77-82. doi: 10.1016/j.jormas.2020.06.015.
225. Cho DY, Hunter RC, Ramakrishnan VR. The Microbiome and Chronic Rhinosinusitis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2020 May;40(2):251-263. doi: 10.1016/j.iac.2019.12.009.

226. Zblewski J, Kozakiewicz B, Dalke K, Gorna A. The role of probiotics in modulating the microbiota of the nose and paranasal sinuses and reducing chronic inflammation of the paranasal sinuses. *Pol Otorhino Rev.* 2025;14(1):26-31. doi: 10.5604/01.3001.0054.9412.
227. Zawadzka-Głós L. Microbiota and antibiotic therapy in rhinosinusitis. *Otolaryngol Pol.* 2023 Sept;77(5):36-42. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0053.8709>.
228. Huemer M, Mairpady Shambat S, Brugger SD, Zinkernagel AS. Antibiotic resistance and persistence-Implications for human health and treatment perspectives. *EMBO Rep.* 2020 Dec 3;21(12):e51034. doi: 10.15252/embr.202051034.
229. Larsson DGJ, Flach CF. Antibiotic resistance in the environment. *Nat Rev Microbiol.* 2022 May;20(5):257-269. doi: 10.1038/s41579-021-00649-x.
230. Breijyeh Z, Jubeh B, Karaman R. Resistance of Gram-Negative Bacteria to Current Antibacterial Agents and Approaches to Resolve It. *Molecules.* 2020 Mar 16;25(6):1340. doi: 10.3390/molecules25061340.
231. Karaman R, Jubeh B, Breijyeh Z. Resistance of Gram-Positive Bacteria to Current Antibacterial Agents and Overcoming Approaches. *Molecules.* 2020 Jun 23;25(12):2888. doi: 10.3390/molecules25122888.
232. Eisenreich W, Rudel T, Heesemann J, Goebel W. Link Between Antibiotic Persistence and Antibiotic Resistance in Bacterial Pathogens. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022 Jul 19;12:900848. doi: 10.3389/fcimb.2022.900848.
233. Чекман ІС, Бобирьов ВМ, Кресюн ВЙ, Годован ВВ, Горчакова НО. Фармакологія: підручник для студ. мед. та стоматол. ф-тів вищ. мед. навч. закладів. Вінниця: Нова книга; 2011. 432 с.
234. Палій ГК, Ковальчук ВП, Фоміна НС. Характеристика сучасного арсеналу дезінфекційних засобів та проблеми дезінфектології. *Biomedical and Biosocial Anthropology.* 2014;22:82-85.

235. Михалик ОІ. Про рідкі лікарські форми антисептичної дії. Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2015;1:107-114.
236. Bureš F. Quaternary Ammonium Compounds: Simple in Structure, Complex in Application. *Top Curr Chem (Cham)*. 2019 May 6;377(3):14. doi: 10.1007/s41061-019-0239-2. 210.
237. Vereshchagin AN, Frolov NA, Egorova KS, Seitkalieva MM, Ananikov VP. Quaternary Ammonium Compounds (QACs) and Ionic Liquids (ILs) as Biocides: From Simple Antiseptics to Tunable Antimicrobials. *Int J Mol Sci*. 2021 Jun 24;22(13):6793. doi: 10.3390/ijms22136793.
238. Ковальчук ВП, Кондратюк ВМ, Трофіменко ЮЮ. Результати порівняльного дослідження чутливості до антисептиків плівкових та планктонних форм бактерій. *Biomedical and Biosocial Anthropology*. 2014;22:92-95.
239. Гридiна ТЛ, Лозицький ВП, Бощенко ЮА, Палій ВГ. Нові властивості декаметоксину: антигрипозна і протигерпетична дія *in vitro* та *in vivo*. *Вісник морфології*. 2004;10(1):166-169.
240. Назарчук ОА, Палій ДВ, Коваленко ІВ, Гончар ОО, Яцула ОВ. Мікробіологічна характеристика резистентності мікроорганізмів до антисептичних препаратів. *Вісник проблем біології і медицини*. 2015;Вип. 4, 2(125):282-285.
241. Палій ГК, Назарчук ОА, Гончар ОО, Назарчук ГГ, Задерей НВ, Олійник ДП, та ін. Формування резистентності у штамів стафілококів до лікарських антисептичних препаратів. *Вісник морфології*. 2013;19(2):286-289.
242. Wessels S, Ingmer H. Modes of action of three disinfectant active substances: a review. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2013 Dec;67(3):456-467. doi: 10.1016/j.yrtph.2013.09.006.
243. Vieira DB, Carmona-Ribeiro AM. Cationic lipids and surfactants as antifungal agents: mode of action. *J Antimicrob Chemother*. 2006 Oct;58(4):760-767. doi: 10.1093/jac/dkl312.

244. Ioannou CJ, Hanlon GW, Denyer SP. Action of disinfectant quaternary ammonium compounds against *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007 Jan;51(1):296-306. doi: 10.1128/AAC.00375-06.
245. Мілявський АІ, Кривошеїн ЮС, Лагодир ТА. Ефективність використання вітчизняного антисептика мірамістину в дерматовенерології. *Вісник дерматології та венерології*. 1996;2:67-69.
246. Османов А, Мудрий А, Деннінг ДВ. Ефективність мірамістину проти лікарсько-резистентних грибків *in vitro* та *in vivo*. *Журнал медичної мікробіології*. 2019;68:1047-1052.
247. Krivorutchenko IL, Andronovskaia IB. Prospects of using miramistin for individual prevention of sexual HIV transmission. *Likars'ka sprava*. 2013;2:117-123.
248. Osmanov A, Farooq Z, Richardson MD, Denning DW. The antiseptic Miramistin: a review of its comparative *in vitro* and clinical activity. *FEMS Microbiology Reviews*. 2020 Jul;44(4):399-417. <https://doi.org/10.1093/femsre/fuaa012>.
249. Возіанов АФ. Вплив мірамістину на фагоцитарну активність нейтрофільних гранулоцитів уретри у пацієнтів із хронічним уретропростатитом. *Лікарська справа* 1990;10:113-115.
250. Мухомедзянова ЛВ. Динаміка імунологічних характеристик та дослідження апоптозу лімфоцитів піднебінних мигдаликів у пацієнтів із хронічним тонзилітом, які отримували консервативну терапію. *Вісник оториноларингології*. 2011;3:13-17.
251. Fromm-Dornieden C, Rembe JD, Schäfer N, Böhm J, Stuermer EK. Cetylpyridinium chloride and miramistin as antiseptic substances in chronic wound management - prospects and limitations. *J Med Microbiol*. 2015 Apr;64(Pt 4):407-414. doi: 10.1099/jmm.0.000034.

252. Zhu J, Lin W, Yuan W, Chen L. New Insight on Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment of Odontogenic Maxillary Sinusitis. *J. Nanomater.* 2021;2021:1-6. doi: 10.1155/2021/9997180.
253. Newsome HA, Poetker DM. Odontogenic Sinusitis: Current Concepts in Diagnosis and Treatment. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2020 May;40(2):361-369. doi: 10.1016/j.iac.2019.12.012.
254. Yokubovich SI, Sharipovna IF, Jurakulova HN. New Approaches in the Treatment of Odontogenic Sinusitis. *Cent Asian J Med Nat Sci.* 2021;14:57-60.
255. Kim SM. Definition and management of odontogenic maxillary sinusitis. *Maxillofac Plast Reconstr Surg.* 2019;41(1):13. doi: 10.1186/s40902-019-0196-2.
256. Nam SH, Chung YS, Choi YJ, Lee JH, Kim JH. Treatment outcomes in acute invasive fungal rhinosinusitis extending to the extrasinonasal area. *Clinical Trial.* 2020;10(1):3688. doi: 10.1038/s41598-020-60719-7.
257. Mercier E, Cunningham MJ. Is Antral Choanal Polyp Best Managed by an Endoscopic or Caldwell-Luc Approach? *Laryngoscope.* 2021 Apr;131(4):705-706. doi: 10.1002/lary.28782.
258. Безшапочний СБ, Пухлик СМ, Лобурець ВВ. Сучасні аспекти поліпозних риносинуситів. *Клінічна імунологія, алергологія, інсектологія.* 2008;1:40-45.
259. Мокрик ОЯ, Пуцько ЗП, Гичка АМ, Захарків АМ. Оптимізація місцевого знеболювання під час проведення операції радикальної гайморотомії у стоматологічних хворих. *Український журнал медицини, біології та спорту.* 2021;6,5(33):294-301. DOI: 10.26693/jmbs06.05.294.
260. Kiran Kumar Krishanappa S, Eachempati P, Kumbargere Nagraj S, Shetty NY, Moe S, Aggarwal H, et al. Interventions for treating oro-antral communications and fistulae due to dental procedures. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Aug 16;8(8):CD011784. doi: 10.1002/14651858.CD011784.pub3.
261. Rapani M, Rapani C, Ricci L. Schneider membrane thickness classification evaluated by cone-beam computed tomography and its importance in the

- predictability of perforation. retrospective analysis of 200 patients. *British J Oral and Maxillofac Surg.* 2016;54:1106–10. doi: 10.1016/j.bjoms.2016.08.003.
262. Yura S, Kato T, Ooi K, Izumiyama Y. Access to the maxillary sinus using a bone flap with sinus mucosal and mucoperiosteal pedicles. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2010 Feb;109(2):e8-12. doi: 10.1016/j.tripleo.2009.09.012.
263. Şahin MM, Yılmaz M, Karamert R, Cebeci S, Uzunoglu E, Düzlü M, et al. Evaluation of Caldwell-Luc operation in the endoscopic era: Experience from past 7 years. *J Oral Maxillofac Surg.* 2020;78:1478-1483. doi: 10.1016/j.joms.2020.04.024.
264. Швець АІ, Горбаченко ОБ, Новіков ВМ, Маор С. Малоінвазивний хірургічний метод лікування перфоративного гаймориту. *Український стоматологічний альманах.* 2021;4:15-9.
265. Giovannetti F, Raponi I, Priore P, Macciocchi A, Barbera G, Valentini V. Minimally-Invasive Endoscopic-Assisted Sinus Augmentation. *J Craniofac Surg.* 2019 Jun;30(4):e359-e362. doi: 10.1097/SCS.0000000000005365.
266. Krynychko LR, Naumenko OM, Krynychko LR. Ventilation of maxillary sinus in fungus ball and cyst of maxillary sinus in the postoperative period. *Журнал вушних, носових і горлових хвороб.* 2015;4:47-51.
267. Felisati E, Saibene AM, Borloni R, Prades JM, Felisati G. Mini-Invasive Endoscopic Approaches to the Maxillary Sinus Floor: A Comparative Anatomical Study. *Am J Rhinol Allergy.* 2021 Jul;35(4):467-473. doi: 10.1177/1945892420964096.
268. Nolan PJ, Freeman K, Kraut RA. Correlation between Schneiderian membrane perforation and sinus lift graft outcome: a retrospective evaluation of 359 augmented sinus. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014 Jan;72(1):47-52. doi: 10.1016/j.joms.2013.07.020.
269. Шкорботун ЯВ, винахідник; Державна наукова установа "Науковопрактичний центр профілактичної та клінічної медицини"

- Державного управління справами, патентовласник. Спосіб лікування верхньощелепного синуситу. Патент України 114898. 27.03.2017.
270. Westernhagen B. Die operative Kieferh-lensanierung – ein Routineeingriff? *HN0*. 1983;31(5):158-160.
271. Плаксивий ОГ, Мазур ОО, Калуцький ІВ, Котик ТЛ. Ятрогенне стороннє тіло верхньощелепної пазухи. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2021;20(1):31-34. doi: 10.24061/1727-0847.20.1.2021.05.
272. Гуржій ОВ, Коломієць СВ. Ускладнення ендодонтичного лікування: особливості клінічних проявів, діагностика. *Український стоматологічний альманах*. 2018;1:68-71.
273. Suzuki M, Matsumoto T, Yokota M, Toyoda K, Nakamura Y. Transnasal inferior meatal antrostomy with a mucosal flap for post-Caldwell-Luc mucoceles in the maxillary sinus. *J Laryngol Otol*. 2019;133(8):674-677. doi:10.1017/S0022215119001233.
274. Kim DH, Kim SW, Son SA, Jung J, Kim SH, Hwang SH. Effectiveness of the Endoscopic Prelacrimal Recess Approach for Maxillary Sinus Inverted Papilloma Removal: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Rhinol Allergy*. 2022;36(3):378-385. doi: 10.1177/19458924211056757.
275. Brescia G, Fusetti S, Apolloni F, Marioni G, Saia G. Displaced Dental Materials in the Maxillary Sinus: An Original Series. Analysis and Definition of a Surgical Decision-Making Process. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2019 Mar;128(3):177-183. doi: 10.1177/0003489418812898.
276. Безшапочний СБ, Лобурець АВ. Попередження облітерації штучного співустя після ендоназальної фронтотомії у пацієнтів з хронічним фронтитом. *Проблеми екології та медицини*. 2016;20(5-6):14-20.
277. Wu V, Siu J, Yip J, Lee JM. Endoscopic management of maxillary sinus inverted papilloma attachment sites to minimize disease recurrence. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018 Apr 4;47(1):24. doi: 10.1186/s40463-018-0271-1.

278. Naros A, Peters JP, Biegner T, Weise H, Krimmel M, Reinert S. Fungus ball of the maxillary sinus—modern treatment by osteoplastic approach and functional endoscopic sinus surgery. *J Oral Maxillofac Surg.* 2019;77:546-554. doi: 10.1016/j.joms.2018.10.010.
279. Безшапочний СБ, Лобурець АВ, Лобурець ВВ. Оптимізація ведення пацієнтів з хронічним риносинуситом, що зазнали ендоскопічного риносинусохірургічного втручання. *Оториноларингологія.* 2018;1(1):26-31.
280. Lou Z. Surgical outcomes between two endoscopic approaches for maxillary cysts. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2022; 88(5):S112-S118. doi: 10.1016/j.bjorl.2022.05.006.
281. Резмак МКФ, Криничко ЛР, Науменко ОМ. Лікування пацієнтів з кістою верхньощелепної пазухи одонтогенного генезу. *Український науково-медичний молодіжний журнал.* 2019;1(109):18-24.
282. Albu S, Dutu AG. Concurrent middle and inferior meatus antrostomy for the treatment of maxillary mucocoeles. *Clujul Med.* 2017;90(4):392-395. doi: 10.15386/cjmed-775.
283. Govindaraju R, Cherian L, Macias-Valle L, Murphy J, Gouzos M, Vreugde S, et al. Extent of maxillary sinus surgery and its effect on instrument access, irrigation penetration, and disease clearance. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2019 Oct;9(10):1097-1104. doi: 10.1002/alr.22397.
284. Litzistorf Y, Gorostidi F, Lambery K, Reinhard A. Utility of flexible interventional endoscopy in endoscopic sinus surgery: a case series. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2023;280(3):1231-1239. doi: 10.1007/s00405-022-07655-6.
285. Choi Y, Kim BH, Kang SH, Yu MS. Feasibility of minimal inferior meatal antrostomy and fiber-optic sinus exam for fungal sinusitis. *Am J Rhinol Allergy.* 2019;33:634-639. doi: 10.1177/1945892419857018
286. Landsberg R, Masalha M, Margulis A, Rosman Y, Schneider S. Endoscopic inferior meatal antrostomy for antrochoanal polyps: a long-term follow-up. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2021;84(4):336-341. doi: 10.1159/000518279.

287. Landsberg R, Warman M, Margulis A, Masalha M. The Rationale for Endoscopic Inferior Meatal Antrostomy. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2019;81(1):41-47. doi: 10.1159/000496087.
288. Govindaraju R, Cherian L, Macias-Valle L, Murphy J, Gouzos M, Vreugde S, et al. Extent of maxillary sinus surgery and its effect on instrument access, irrigation penetration, and disease clearance. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2019 Oct;9(10):1097-1104. doi: 10.1002/alr.22397.
289. Ding L, Na-guo, Lou Z. Extended middle meatal antrostomy via antidromic extended medial wall for the treatment of fungal maxillary sinusitis. *BMC Surg.* 2022;22:287. doi: 10.1186/s12893-022-01739-0.
290. Rosenfeld E, Ben-Zvi Y, Gillman L, Avishai G, Sella A, Chaushu G. Is inferior meatal antrostomy still relevant? A 12-year analysis of 93 oroantral fistulae closure with concomitant Caldwell-Luc operations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2021 Feb;131(2):180-185. doi: 10.1016/j.oooo.2020.08.025.
291. Shin JM, Baek BJ, Byun JY, Jun YJ, Lee JY. Analysis of sinonasal anatomical variations associated with maxillary sinus fungal balls. *Auris Nasus Larynx.* 2016 Oct;43(5):524-8. doi: 10.1016/j.anl.2015.12.013.
292. Al-Balas HI, Farneti P, Bellusci A, Crocetta FM, Sollini G, Pasquini E. A comparison of two endoscopic techniques for the treatment of antrochoanal polyps. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2020;40(4):290-296. doi: 10.14639/0392-100X-N0259.
293. Уніфікований клінічний протокол первинної та спеціалізованої медичної допомоги. Хронічний риносинусит. Наказ Міністерства охорони здоров'я України. 2023. 24 с.
294. Ерохин АЛ, Захаров ИП, Прасол ИВ, Нечипоренко АС, Гарюк ОГ. Неопределенность измерения дифференциального давления при передней активной риноманометрии. *Системы обработки информации.* 2014;110(3):112-115.

295. Erokhin AL, Zakharov IP, Nechiporenko AS, Garyuk OG. Objective assessment of nasal breathing function using rhinomanometry data. *Eastern-European J Enterprise Technologie*. 2014 July;70(4):47-51. doi:10.15587/1729-4061.2014.26281.
296. Garyuk GI, Garyuk OG, Svitlychnyi OYe. Assessment of the functional results of septoplastics in various surgical approaches. *Журнал вушних, носових і горлових хвороб*. 2018;1:63-67.
297. Svitlychnyi OYe. Remote functional results of septoplasty performed taking into account the aerodynamic analysis of the nasal cavity. *Оториноларингологія*. 2018;1(1):32-39.
298. Cikrikci S, Erkan E, Agdas F. Association between septoplasty, Lund-Mackay score and Lund-Kennedy score with endoscopic dacryocystorhinostomy results. *Orbit*. 2021 Aug;40(4):274-280. doi: 10.1080/01676830.2020.1782441.
299. Климнюк СІ, Ситник ІО, Широбоков ВП. Практична мікробіологія: навчальний посібник. Вінниця: Нова Книга; 2018. 576 с.
300. Fischer AH, Jacobson KA, Rose J, Zeller R. Hematoxylin and eosin staining of tissue and cell sections. *CSH Protoc*. 2008 May 1;2008:pdb.prot4986. doi: 10.1101/pdb.prot4986.
301. Feldman AT, Wolfe D. Tissue processing and hematoxylin and eosin staining. *Methods Mol Biol*. 2014;1180:31-43. doi: 10.1007/978-1-4939-1050-2_3.
302. Piccinin MA, Munakomi S, Dougherty M. Histology. Verhoeff stain. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
303. Ghnenis AB, Czaikowski RE, Zhang ZJ, Bushman JS. Toluidine Blue Staining of Resin-Embedded Sections for Evaluation of Peripheral Nerve Morphology. *J Vis Exp*. 2018 Jul 3;(137):58031. doi: 10.3791/58031.
304. Kim SW, Roh J, Park CS. Immunohistochemistry for Pathologists: Protocols, Pitfalls, and Tips. *J Pathol Transl Med*. 2016 Nov;50(6):411-418. doi: 10.4132/jptm.2016.08.08.

305. Magaki S, Hojat SA, Wei B, So A, Yong WH. An Introduction to the Performance of Immunohistochemistry. *Methods Mol Biol.* 2019;1897:289-298. doi: 10.1007/978-1-4939-8935-5_25.
306. Mitroi M, Albulescu D, Capitanescu A, Docea AO, Musat G, Mitroi G., et al. Differences in the distribution of CD20, CD3, CD34 and CD45RO in nasal mucosa and polyps from patients with chronic rhinosinusitis. *Mol Med Rep.* 2019 Apr;19(4):2792-2800. doi: 10.3892/mmr.2019.9932.
307. Feng L, Li H, E LL, Li CJ, Ding Y. Pathological changes in the maxillary sinus mucosae of patients with recurrent odontogenic maxillary sinusitis. *Pak J Med Sci.* 2014 Sep;30(5):972-5. doi: 10.12669/pjms.305.5312.
308. Viksne RJ, Pilmane M, Sumeraga G. Characterization of cytokines and proliferation marker Ki-67 in chronic rhinosinusitis. *Medicina (Kaunas).* 2021;57(7):690.
309. Vinod KR, Jones D, Udupa V. A simple and effective heat induced antigen retrieval method. *MethodsX.* 2016 Apr 8;3:315-9. doi: 10.1016/j.mex.2016.04.001.
310. Гур'янов ВГ, Лях ЮЄ, Парій ВД, Короткий ОВ, Чалий ОВ, Чалий КО, та ін. Посібник з біостатистики. Аналіз результатів медичних досліджень у пакеті EZR (R–statistics). Київ: Вістка; 2018. 208 с.
311. Bezega MI, Reshetniak IS, Loburets VV. Approaches to the treatment of patients with chronic cystic maxillary sinusitis. *Clin. and prev. med.* 2026;(1):54-60.
312. Решетняк І. Мікологічне дослідження кістозного вмісту у пацієнтів з полімікрокістозними змінами слизової оболонки максилярного синуса. *Act. Probl. of Modern Med.* 2024; 24(2):60-65.
313. Reshetniak IS, Bezega MI. Morphology of the human maxillary sinus mucosa unaffected by pathological changes. *Bulletin of problems biology and medicine.* 2026;1(180):441-450.

314. Reshetniak IS, Yeroshenko GA, Bezeha MI, Loburets VV, Shevchenko KV. Morphological features of the maxillary sinus mucosa with inflammatory polycystic changes. 2025;21(93):193-195.
315. Ratajczyk-Socha N, Olszewski J. The analysis of etiology and treatment of chronic rhinosinusitis in our own material. *Otolaryngol Pol.* 2023 Jul 21;77(4):14-22. doi: 10.5604/01.3001.0016.2343.
316. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology.* 2020;58(Suppl S29):1-464. doi:10.4193/Rhin20.600.
317. Lee K, Kim DW, Khalmuratova R, Shin HW. Advances in the Knowledge of the Underlying Airway Remodeling Mechanisms in Chronic Rhinosinusitis Based on the Endotypes: A Review. *Int J Mol Sci.* 2021;22(3):910. doi:10.3390/ijms22020910.
318. Ha JG, Kim DW. Unraveling the Role of Epithelial Cells in the Development of Chronic Rhinosinusitis. *Int J Mol Sci.* 2023;24(17):13126. doi:10.3390/ijms241713126.
319. Hulse KE, Stevens WW, Tan BK, Schleimer RP. Pathogenesis of nasal polyposis. *Clin Exp Allergy.* 2015;45(2):328-346. doi:10.1111/cea.12472.
320. Shin JM, Byun JY, Baek BJ, Lee JY. Role of Nasal Fibroblasts in Airway Remodeling of Chronic Rhinosinusitis: The Modulating Functions Reexamined. *Int J Mol Sci.* 2023;24(4):4017. doi:10.3390/ijms24044017.
321. Gardner DG. Pseudocysts and retention cysts of the maxillary sinus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1984;58(5):561-567. doi:10.1016/0030-4220(84)90080-X.
322. Shkorbotun VO, Dyadyk OO, Nachesa YS. Morphological features of maxillary sinus cysts based on the study of particular histochemical and immunohistochemical factors of inflammation. *Wiad Lek.* 2023;76(5 pt 2):1252-1258. doi: 10.36740/WLek202305218.

323. Coffinet L, Chan KH, Abzug MJ, Simões EAF, Cool C, Liu AH. Immunopathology of chronic rhinosinusitis in young children. *J Pediatr.* 2009;154(5):754-758. doi:10.1016/j.jpeds.2008.11.035.
324. Mitroi M, Albulescu D, Capitanescu A, Docea AO, Musat G, Mitroi G, et al. Differences in the distribution of CD20, CD3, CD34 and CD45RO in nasal mucosa and polyps from patients with chronic rhinosinusitis. *Mol Med Rep.* 2019;19(4):2792-800. doi:10.3892/mmr.2019.9932.
325. Hirshoren N, Neuman T, Gross M, Eliashar R. Angiogenesis in chronic rhinosinusitis with nasal polyps and in antrochoanal polyps. *Inflamm Res.* 2011;60(4):321-327. doi:10.1007/s00011-010-0271-8.
326. Hoggard M, Wagner Mackenzie B, Jain R, Taylor MW, Biswas K, Douglas RG. Inflammatory Endotypes and Microbial Associations in Chronic Rhinosinusitis. *Front Immunol.* 2018;9:2065. doi:10.3389/fimmu.2018.02065.

ДОДАТОК А

Публікації, в яких опубліковано основні наукові результати дисертації:

1. Решетняк І. Мікологічне дослідження кістозного вмісту у пацієнтів з полімікростозними змінами слизової оболонки максиллярного синуса. *Act. Probl. of Modern Med.* 2024; 24(2):60-5.

(Здобувачем проведено формулювання концепції та дизайну дослідження, набір матеріалу, аналіз результатів дослідження, статистична обробка, формулювання висновків, написання статті. Безега М.І. здійснював загальне керівництво дослідженням)

2. Reshetniak IS, Yeroshenko GA, Bezeha MI, Loburets VV, Shevchenko KV. Morphological features of the maxillary sinus mucosa with inflammatory polycystic changes. 2025; 21(93):193-5.

(Здобувачем проведено формулювання концепції та дизайну дослідження, набір матеріалу, аналіз результатів дослідження, статистична обробка, формулювання висновків, написання статті. Безега М.І. здійснював загальне керівництво дослідженням)

3. Bezega MI, Reshetniak IS, Loburets VV. Approaches to the treatment of patients with chronic cystic maxillary sinusitis. *Clin. and prev. med.* 2026; (1):54-0.

(Здобувачем проведено формулювання концепції та дизайну дослідження, набір матеріалу, аналіз результатів дослідження, статистична обробка, формулювання висновків, написання статті. Безега М.І. здійснював загальне керівництво дослідженням)

4. Reshetniak IS, Bezega MI. Morphology of the human maxillary sinus mucosa unaffected by pathological changes. *Bulletin of problems biology and medicine.* 2026; 1(180):441-450.

(Здобувачем проведено формулювання концепції та дизайну дослідження, набір матеріалу, аналіз результатів дослідження, статистична обробка, формулювання висновків, написання статті. Безега М.І. здійснював загальне керівництво дослідженням)

5. Reshetniak I, Bezega M. Qualitative Composition of the Microbiota in Patients with Chronic Maxillary Sinusitis Associated with Polycystic Mucosal Changes and Its Alterations under the Influence of Miramistin in the Postoperative Period. Lviv clinical bulletin. 2026; 1(53):44-1.

(Здобувачем проведено формулювання концепції та дизайну дослідження, набір матеріалу, аналіз результатів дослідження, статистична обробка, формулювання висновків, написання статті. Безега М.І. здійснював загальне керівництво дослідженням)

Наукові праці, які додатково відображають результати дисертації:

1. Артюх Ю, Решетняк ІС. Дослідження грибкової етіології кістозних змін слизової оболонки максиллярного синуса. IMEDSCOP 2023: abstract book of 4th International Medical Students Conference in Poltava of Poltava State Medical University. – Poltava, 2023. – Р. 33–34.

2. Решетняк ІС, Безега МІ. Особливості діагностики та комбіноване лікування грибкових максилітів з полікістозними змінами слизової оболонки носа. Матеріали науково-практичної конференції оториноларингологів України «Сучасні технології діагностики та лікування в оториноларингології» 1-3 жовтня 2023, Львів. – С. 13

3. Решетняк ІС, Безега МІ. Кісти грибкової етіології, як особливий вид полікістозних змін слизової оболонки приносних пазух. Матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених «Медична наука 2023». – 1 грудня 2023, Полтава. – С. 58-60.

4. Решетняк ІС. Мікотичне ураження слизової оболонки максиллярного синусу з полікістозними змінами. Матеріали XVI науково-практичної конференції з міжнародною участю «Спеціальні питання діагностики та лікування захворювань лор-органів, краніофасіальної ділянки та органа зору». – 19 квітня 2024, Київ. – С. 70-71.

5. Решетняк ІС. Діагностика та комбіноване лікування грибкового максиліту з полімікрокістозними змінами. Матеріали науково-практичної

конференції «Діагностика та лікування в оториноларингології в сучасних умовах». – 30.09.2024-01.10.2024, Івано-Франківськ. – С. 106.

6. Решетняк ІС. Полімікробіоз слизової оболонки максиллярного синуса грибкової етіології. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених «Медична наука 2024». – 5 грудня 2024, Полтава. – С. 54-56.

7. Решетняк ІС, Безега МІ, Полапа ПВ. Діагностика та комбіноване лікування верхньощелепного синуситу з кістозними змінами та грибковою інвазією. Матеріали науково-практичної конференції оториноларингологів України «Сучасні стратегії діагностики, лікування та реабілітації в оториноларингології». – 28-30 вересня 2025, Івано-Франківськ. – С.89.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. Дослідження грибкової етіології кістозних змін слизової оболонки максиллярного синуса. Міжнародна студентська наукова конференція «International medical students conference in Poltava (imedscop) 2023». – Полтава. – 23 березня 2023. (усна доповідь)

2. Особливості діагностики та комбіноване лікування грибкових максилітів з полікістозними змінами слизової оболонки носа. Науково-практична конференція оториноларингологів України «Сучасні технології діагностики та лікування в оториноларингології». – 1-3 жовтня 2023. – Львів. (стендова доповідь)

3. Особливості діагностики та комбінованого лікування грибкових максилітів з полікістозними змінами слизової оболонки носа. Науково-практична конференція «Особливості надання оториноларингологічної допомоги в умовах воєнного стану». – 24 листопада 2023. – Полтава. (стендова доповідь)

4. Особливості діагностики та комбінованого лікування грибкових максилітів з полікістозними змінами слизової оболонки носа. Всеукраїнська

науково-практична конференція молодих вчених «Медична наука 2023». – 1 грудня 2023. – Полтава. (усна доповідь)

5. Мікотичне ураження слизової оболонки максиллярного синусу з полікістозними змінами. XVI науково-практичній конференції з міжнародною участю «Спеціальні питання діагностики та лікування захворювань лор-органів, краніофасіальної ділянки та органа зору». – 19 квітня 2024 – Київ. (усна доповідь)

6. Мікотичне ураження максиллярного синусу з полімікрокістозними змінами слизової оболонки. Науково-практична конференція «Рино- та отогенні внутрішньочерепні і орбітальні ускладнення: сучасні погляди на діагностику та лікування у воєнний час». – 21 червня 2024 – Полтава. (усна доповідь)

7. Діагностика та комбіноване лікування грибкового максиліту з полімікрокістозними змінами. Науково-практична конференція оториноларингологів України «Полтавський оториноларингологічний форум». – 8 листопада 2024 – Полтава. (усна доповідь)

8. Діагностика та комбіноване лікування грибкового максиліту з полімікрокістозними змінами. Науково-практична конференція «Діагностика та лікування в оториноларингології в сучасних умовах». – 30.09.2024-01.10.2024 – Івано-Франківськ. (стендова доповідь)

9. Полімікрокістоз слизової оболонки максиллярного синусу грибкової етіології. Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених «Медична наука 2024». – 5 грудня 2024 – Полтава. (усна доповідь)

10. Діагностика та комбіноване лікування верхньощелепного синуситу з кістозними змінами та грибковою інвазією. Науково-практична конференція оториноларингологів України «Сучасні стратегії діагностики, лікування та реабілітації в оториноларингології». – 28-30 вересня 2025 – Івано-Франківськ. (стендова доповідь)

11. Хронічний кістозно-гіперпластичний верхньощелепний синусит. Всеукраїнська науково-практична конференція Полтавський

оториноларингологічний форум – 2025 «Сучасні ендоскопічні підходи в лікуванні пацієнтів із ЛОР-патологією». – 31 жовтня 2025 – Полтава. (усна доповідь)

які додатково відображають наукові результати дисертації:

Свідоцтва:

1. Решетняк ІС., Безега МІ. Алгоритм діагностики полімікробіозних змін слизової оболонки максиллярних синусів: свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір №133193 Державного підприємства «Український національний офіс інтелектуальної власності та інновацій» від 31.03.2025.

2. Решетняк ІС., Безега МІ. Анкета-опитувальник для пацієнтів з хронічним риносинуситом: свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір №133193 Державного підприємства «Український національний офіс інтелектуальної власності та інновацій» від 31.01.2025.

Нововведення:

1. Решетняк ІС., Безега МІ. Метод діагностики грибкового максиліту при наявності полімікробіозних змін з нетиповим кістозним вмістом слизової оболонки верхньощелепної пазухи: наукова (науково-технічна) продукція, призначена для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я (випуск 11) № 33/11/25 Державного некомерційного підприємства «Центр тестування професійної компетентності фахівців з вищою освітою напрямів підготовки «Медицина» і «Фармація» при Міністерстві охорони здоров'я України» від 2025.

Патенти:

1. Решетняк ІС., Безега МІ. Канюля зі змінною формою та силіконовим чохлом. Деклараційний патент № 162021Україна, МПК А61М 16/04(2006.01) А61М 25/00.

ДОДАТОК В

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор ЛДЦ «Приватна клініка «Безега і К»

Наталія БЕЗЕГА

«01» березня 2026 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів, отриманих у дисертаційній роботі, у лікувально-діагностичний процес процес

1. **Пропозиція для впровадження:** Культуральний паспорт слизової оболонки верхньощелепного синуса у пацієнтів з хронічним верхньощелепним синуситом та полікістозними змінами.
2. **Установа-розробник:** Полтавський державний медичний університет.
3. **Джерела інформації:**
 - Решетняк І. МІКОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ КІСТОЗНОГО ВМІСТУ У ПАЦІЄНТІВ З ПОЛІМІКРОКІСТОЗНИМИ ЗМІНАМИ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ МАКСИЛЯРНОГО СИНУСА. Act. Probl. of the Modern Med. [інтернет]. 20, Травень 2024 [цит. за 03, Лютий 2026];24(2):60-5. доступний у: <https://visnyk-umsa.com.ua/index.php/journal/article/view/998>
 - І. С. Решетняк, Г. А. Єрошенко, М. І. Безега, В. В. Лобурець, К. В. Шевченко. МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ МАКСИЛЯРНОЇ ПАЗУХИ ІЗ ЗАПАЛЬНИМИ ПОЛІКІСТОЗНИМИ ЗМІНАМИ. Світ Медицини та Біології №3(93), 2025, 193-195. Доступний у: <https://womab.com.ua/ua/smb-2025-03/10744>
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** відділення оториноларингології ЛДЦ «Приватна клініка «Безега і К».
5. **Термін впровадження:** лютий-березень 2026 року.
6. **Форма впровадження:** у лікувально-діагностичний процес відділення оториноларингології ЛДЦ «Приватна клініка «Безега і К».
7. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелах інформації:** використання результатів у лікувально-діагностичному процесі дозволить покращити методи консервативної емпіричної терапії у пацієнтів з хронічним верхньощелепним синуситом та полікістозними змінами слизової оболонки.
8. **Зауваження, пропозиції:** не вносилися.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач отоларингологічного відділення

ЛДЦ «Приватна клініка «Безега і К»

к. мед. н.



Михайло БЕЗЕГА

ДОДАТОК Г

УКРАЇНА



ПАТЕНТ

НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

№ 162021

КАНЮЛЯ ЗІ ЗМІННОЮ ФОРМОЮ ТА СИЛІКОНОВИМ
ЧОХЛОМ

Видано відповідно до Закону України "Про охорону прав на винаходи і корисні моделі".

Зареєстровано в Державному реєстрі України корисних моделей
04.02.2026.

Директор
Державної організації «Український
національний офіс інтелектуальної
власності та інновацій»

О.П. Орлюк



ДОДАТОК Д

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор закладу вищої освіти з наукової роботи
Полтавського державного медичного університету

професор  **Ігор КАЙДАШЕВ**

«25» 01 2026

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів, отриманих у дисертаційній роботі, у наукову роботу

1. **Пропозиція для впровадження:** Культуральний паспорт слизової оболонки верхньощелепної пазухи у пацієнтів з хронічним верхньощелепним синуситом.

2. **Установа-розробник:** Полтавський державний медичний університет.

3. **Джерела інформації:**

- Решетняк І. МІКОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ КІСТОЗНОГО ВМІСТУ У ПАЦІЄНТІВ З ПОЛІМІКРОКІСТОЗНИМИ ЗМІНАМИ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ МАКСИЛЯРНОГО СИНУСА. Act. Probl. of the Modern Med. [інтернет]. 20, Травень 2024 [цит. за 03, Лютий 2026];24(2):60-5. доступний у: <https://visnyk-umsa.com.ua/index.php/journal/article/view/998>
- І. С. Решетняк, Г. А. Єрошенко, М. І. Безега, В. В. Лобурець, К. В. Шевченко. МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ МАКСИЛЯРНОЇ ПАЗУХИ ІЗ ЗАПАЛЬНИМИ ПОЛІКІСТОЗНИМИ ЗМІНАМИ. Світ Медицини та Біології №3(93), 2025, 193-195. Доступний у: <https://womab.com.ua/ua/smb-2025-03/10744>

4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра оториноларингології з офтальмологією Полтавського державного медичного університету.

5. **Термін впровадження:** лютий-березень 2026 року.

6. **Форма впровадження:** у наукову роботу кафедри оториноларингології з офтальмологією.

7. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелах інформації:** використання результатів у науковому процесі дозволить розширити уявлення про актуальний мікробіом слизової оболонки верхньощелепного синуса.

8. **Зауваження, пропозиції:** не вносилися.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри оториноларингології з офтальмологією
Полтавського державного медичного університету



Михайло БЕЗЕГА