

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

НАЧЕСА ЯРОСЛАВ СЕРГІЙОВИЧ

УДК: 616.216.1-002.192-089.168.1-07-08

ДИСЕРТАЦІЯ

**КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ТА УДОСКОНАЛЕННЯ
ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З КІСТОЗНИМИ
УТВОРЕННЯМИ ВЕРХНЬОЩЕЛЕПНОГО СИНУСА**

22 – Охорона здоров'я
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

_____ Я.С.Начеса

Науковий керівник: Шкорботун Володимир Олексійович,
доктор медичних наук, професор

Київ – 2025

АНОТАЦІЯ

Начеса Я.С. Клініко-лабораторне обґрунтування та удосконалення післяопераційного лікування пацієнтів з кістозними утвореннями верхньощелепного синуса. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – «Медицина». – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, МОЗ України, Київ, 2025.

Робота виконана на клінічних базах кафедри оториноларингології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика: КНП «Київська міська клінічна лікарня №9», КНП КОР «Київська обласна клінічна лікарня», ДНУ «Центр інноваційних технологій охорони здоров'я» Державного управління справами, Київ, протягом 2021-2025 років.

Метою роботи є підвищення ефективності хірургічного лікування пацієнтів з кістами верхньощелепного синусу.

У процесі виконання роботи здійснено ретроспективний аналіз даних комп'ютерної томографії (КТ) **552** пацієнтів направлених на обстеження для верифікації чи виключення патології приноскових синусів та проспективне дослідження із залученням **117** хворих з кістами верхньощелепного синуса (ВЩС).

В роботі використані загальноклінічні, спеціальні оториноларингологічні, рентгенологічні, патоморфологічні, гістохімічні, імуногістохімічні та імуноферментні методи дослідження.

З огляду на важливу роль запалення в генезі кіст ВЩС, гіпотеза нашого дослідження полягала у припущенні визначального впливу на їх формування запальних процесів у прилеглих кісткових структурах пазухи, зокрема альвеолярного відростка верхньої щелепи.

Робота виконувалась в 2 етапи: на 1-му етапі були проведені дослідження для підтвердження вірності заявленої наукової гіпотези, а на 2-му, з врахуванням отриманих даних – розроблена тактика післяопераційного лікування і

спостереження пацієнтів з врахуванням показника вмісту в тканині видаленої кістки маркера деструкції кістки – receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (RANKL).

За результатами ретроспективного аналізу 552 КТ пацієнтів, які були направлені на КТ голови оториноларингологом або стоматологом, у 108 (19,6%) випадках були виявлені кісти ВЩС.

Із 108 пацієнтів з кістозними утвореннями у приносових синусах ми відібрали 79 КТ з одиночними кістами у ВЩС, але з врахуванням наявності у 13 пацієнтів двобічного процесу, аналізу підлягало 92 КТ окремих синусів. Із них у 76 (82,6%) випадках кісти знаходились на нижній стінці синуса, а у 16 (17,4%) – на інших стінках: у 3 (3,3%) – на верхній, у 4 (4,3%) – на медіальній, і у 9 (9,8%) – на передній стінці.

Таке домінування розміщення кіст в нижніх відділах пазух, свідчить про можливий вплив на їх утворення реактивного запального процесу, що розповсюджується із зубів верхньої щелепи на кістку альвеолярного відростка та на мукоперіост ВЩС.

З метою встановлення факторів, що можуть сприяти такому розвитку кіст ВЩС, проведено аналіз наявності у цих пацієнтів патології верхнього ряду зубів, корені яких проекційно знаходяться під нижньою стінкою ВЩС – премоляри та перший і другий моляри (14, 15, 16, 17 або 24, 25, 26, 27 зуби).

За результатами аналізу стану вищезазначених зубів, та даних КТ у пацієнтів з кістами ВЩС, у 31 (33,7%) випадку із 92 – вони були розцінені як одонтогенні. До одонтогенних кіст віднесені ті випадки, коли, окрім кістозного утворення слизової оболонки, був діагностований глибокий карієс проекційного зуба чи кількох зубів з поширенням процесу на пульпу, виявлені періапикальні кісти, періодонтит, а також пацієнти із пломбованими каналами коренів зубів та вторинною адентією, оскільки вона свідчить про перенесений запальний процес. Необхідно зазначити, що такі глибокі ураження зубів спостерігалися переважно у пацієнтів з кістами на нижній стінці синуса (44,6%), а у пацієнтів з кістою на інших

стінках, дентальна патологія була виявлена лише у 4 (4,3%) випадках, при цьому карієс зубів у них був поверхневим.

Наступним етапом дослідження було з'ясування у цих пацієнтів частоти випинання верхівок коренів зубів у просвіт синуса та визначення товщини кістки між верхівками проекційних зубів та мембраною Шнайдера.

Установлено, що частота випинання коренів окремих зубів у пазуху у пацієнтів, у котрих кісти розміщувались на нижній стінці ВЩС достовірно вища, ніж у пацієнтів з розміщенням кіст на інших стінках пазухи. Так, при розташуванні кіст на нижній стінці – випинання коренів зубів у порожнину синуса спостерігалось у 32 (42,1%) випадках з 76, а при розташуванні кіст на інших стінках синусу лише у 3 (18,7%) з 16 пацієнтів ($p < 0,05$).

За результатами вимірювання товщини кістки між верхівкою коренів «проекційних» зубів та мембраною Шнайдера доведено, що середня сумарна товщина кістки над чотирма «проекційними» зубами у пацієнтів у котрих кісти розташовані на нижній стінці синуса, є достовірно меншою, ніж у пацієнтів з кістами, прикріпленими до інших стінок пазухи і, відповідно, становили $1,9 \pm 0,92$ мм та $3,4 \pm 1,09$ мм ($p < 0,05$).

Для з'ясування ролі запального фактору у розвитку кіст ВЩС ми провели морфологічний аналіз 92 біоптатів видалених кіст. З них за результатами гістологічного дослідження у 29 (31,5%) осіб були ідентифіковані ретенційні кісти, а у інших 63 (68,5%) – псевдокісти.

З метою поглибленого дослідження і виявлення особливостей морфологічної структури епітелію стінки кісти в залежності від її типу, нами проведені імуногістохімічні дослідження з антитілами до загального цитокератину (PanCK AE1/AE3), а для з'ясування стану слизоутворюючої функції епітеліального шару використали PAS-реакцію.

Крім того, для оцінки активності запального процесу у видалених кістах, ми дослідили щільність інфільтрації їх стінок Т-лімфоцитами та макрофагами шляхом

імуногістохімічних досліджень з моноклональними антитілами (МАК) до CD3 та з МАК до CD68.

За результатами дослідження, стінка істинної (ретенційної) кісти була утворена трьома шарами: середній шар сполучної тканини різного ступеню зрілості та товщини, оточений з обох боків епітелієм, а стінка псевдокісти – вистелена епітелієм тільки із зовнішньої сторони сполучнотканинного шару. Епітелій ретенційних кіст на окремих ділянках характеризувався атрофічними змінами та частковою метаплазією епітелію з циліндричного в багат шаровий незроговілий. При цьому, функція слизоутворення секретуючих клітин за PAS-реакцією у ретенційних кістах збереглась суттєво краще, на відміну від псевдокіст – $2,8 \pm 0,2$ бали та $0,4 \pm 0,24$ бали відповідно ($p < 0,05$).

При цьому ступінь експресії епітеліальних клітин (PanCK AE1/AE3) в ретенційних кістах був достовірно вище ніж у хибних – $2,8 \pm 0,2$ бали та $0,6 \pm 0,24$ бали ($p < 0,05$), а у біоптатах хибних кіст експресія Т-лімфоцитів (CD3) значно перевищувала цей показник при ретенційному походженні кісти – $2,6 \pm 0,24$ бали та $1,4 \pm 0,24$ бали відповідно ($p < 0,05$). Разом з тим, кількість макрофагів (CD68) в стінках ретенційних та псевдокіст суттєво не відрізнялась – $1,6 \pm 0,24$ бали та $2,0 \pm 0,31$ бали ($p > 0,05$).

Для з'ясування ролі кісткового запалення у патогенезі формування ретенційних та псевдокіст ВІЩС, в залежності від наявності у цих пацієнтів запальної патології зубів, ми визначили, шляхом використання імуноферментного аналізу, вміст у тканинах стінки кісти протеїну-маркеру деструкції кістки – RANKL.

У дослідженні було задіяно 25 хворих з кістами ВІЩС, які розташовувались у нижніх відділах пазухи. Усім пацієнтам була проведена ендоскопічна ендоназальна гайморотомія з видаленням кістозного утворення. Крім того, перед оперативним втручанням у всіх пацієнтів були взяті носові виділення і проведено забір крові для імуноферментного аналізу на RANKL.

За результатами морфологічної ідентифікації видалених кіст, прооперовані пацієнти були розділені на 2 групи: група I – пацієнти з ретенційною кістою – 11 осіб та група II – пацієнти з псевдокістою – 14 осіб.

Оцінювання стану зубів верхньої щелепи проводилось за даними 3D-КТ приносних синусів, прилеглої частини альвеолярного відростка та, відповідно, висновку стоматолога. Клінічними ознаками можливого одонтогенного утворення кіст було наявність ураження глибоких структур проєкційних до альвеолярного заглиблення зубів з поширенням запального процесу за їх межі на прилеглу кістку.

Установлено, що усереднений рівень RANKL у стінках кіст пацієнтів із підтвердженою глибокою патологією зубів, прилеглих до ділянки фіксації кісти, становив $80,65 \pm 34,22$ пг/мкг протеїну, і був суттєво вищим у порівнянні з його рівнем у осіб, у котрих ознаки цієї патології були відсутні – $33,10 \pm 4,35$ пг/мкг протеїну ($p < 0,05$).

Доведено, що пороговий рівень вмісту RANKL у стінках кіст ВЩС, який свідчить про наявність процесів деструкції або ремоделювання кістки у прилеглих до кісти ділянках верхньої щелепи, складає 51,50 пг/мкг протеїну і вище. Перевищення зазначеного показника характерно для кіст одонтогенного походження.

Крім того, виявлено, що рівень RANKL у хворих із ретенційними кістами був в середньому $32,2 \pm 5,1$ пг/мкг протеїну, а у осіб з псевдокістами – $71,7 \pm 31,1$ пг/мкг протеїну ($p < 0,05$).

Таким чином визначення рівня RANKL у стінках кіст при їх видаленні можна рекомендувати до використання як лабораторний тест для виявлення пацієнтів, що потребують санації прилеглих зубів.

Ефективність запропонованого методу підтверджена клінічними спостереженнями: із 25 пацієнтів з кістозними утвореннями показник RANKL у 8 випадках у гомогенаті видалених кіст перевищував 51,50 пг/мкг протеїну, що підтверджувало активність у цих пацієнтів запального деструктивного процесу в проєкційних зубах чи кістці альвеолярного відростка. При цьому, якщо у 7 (87,5 %)

осіб на момент втручання були виявлені рентгенологічні ознаки одонтогенного запалення, та у 1-го з них вони були установлені лише в процесі додаткового обстеження у стоматолога. Таким чином, підвищення рівня RANKL у тканинах видалених кісти ВЩС дозволяє виявити запальний процес у кістці альвеолярного відростка на етапі ще відсутності явних візуальних змін при рентгенологічному дослідженні.

Наукова новизна

По ходу виконання роботи отримані нові дані, що поглиблюють теоретичні знання про патогенез кіст ВЩС, і на їх основі обґрунтовано додаткові можливості діагностики та лікування пацієнтів з цією патологією.

1. Установлено, що у пацієнтів із псевдокістами ВЩС, каріозні зміни з ураженням глибоких структур верхніх премолярів та молярів, на стороні ураженої пазухи, виявляється значно частіше (92,9% випадків), ніж у пацієнтів із ретенційними кістами (18,2% пацієнтів) ($p < 0,05$).
2. У пацієнтів з розташуванням кіст у нижніх відділах ВЩС, випинання коренів молярів та премолярів в порожнину пазухи спостерігається у 2,5 рази частіше (42,1%) та тонший шар кістки над ними – $1,9 \pm 0,92$ мм, у порівнянні з тими, де кісти локалізуються в інших ділянках ВЩС – 3 (18,7%) випадки випинання та $3,4 \pm 1,09$ мм – середня товщина кістки ($p < 0,05$).
3. Імуногістохімічними дослідженнями з антитілами до загального цитокератину (PanCK AE1/AE3) та за результатами PAS-реакції вперше доведено, що епітелій ретенційної кісти ВЩС у більшості випадків зберігає свою слизоутворюючу функцію, навіть у випадку часткової метаплазії та атрофії, в той час, як епітелій псевдокісти майже повністю її втрачає. ІГХД з МАК до CD3 і CD68 показали, що інтенсивність інфільтрації стінки псевдокіст Т-лімфоцитами суттєво вища у порівнянні з ретенційними: $2,6 \pm 0,24$ та $1,4 \pm 0,24$ бали ($p < 0,05$), а макрофагами відповідно $2,0 \pm 0,31$ та $1,6 \pm 0,24$ бали ($p > 0,05$).

4. Вперше встановлено, що середній показник вмісту маркера деструкції кістки RANKL у стінках ретенційних кіст складає $32,2 \pm 5,1$ пг/мкг протеїну, а псевдокіст – $71,7 \pm 31,1$ пг/мкг протеїну ($p < 0,05$). Усереднений рівень RANKL в стінках кіст у пацієнтів із наявністю дентальної патології достовірно перевищує такий у осіб без ознак ураження глибоких структур зуба і становить $80,65 \pm 34,22$ пг/мкг протеїну та $33,10 \pm 4,35$ пг/мкг протеїну відповідно, що може свідчити про одонтогенну первинну ініціацію запального процесу в їх утворенні.
5. Вперше доведено, що пороговий вміст RANKL у стінках кіст ВЩС, який свідчить про наявність процесів деструкції або ремоделювання кістки у прилеглих до кісти ділянках верхньої щелепи, складає 51,50 пг/мкг протеїну, і перевищення цього показника характерно для одонтогенної кістозної патології ВЩС.
6. Встановлено, що ступінь кореляції між показниками RANKL у тканинах кіст, у виділеннях з носа і в плазмі крові слабкий (коефіцієнт лінійної кореляції $r_1 - 0,277$ та $r_2 - 0,103$ відповідно), що свідчить про відсутність суттєвого впливу одонтогенного запального фактора на гомеостаз організму за досліджуваними показниками.
7. Визначення підвищеного рівня RANKL у стінках кіст ВЩС під час їх видалення є ефективним методом діагностики ремоделювання прилеглої кістки верхньої щелепи та може бути маркером наявності одонтогенного запального процесу в ній.

Практичне значення

Показники вмісту маркера деструкції кістки у тканинах видалених кіст ВЩС є однією із ознак для диференціації генезу кістозного утворення у пазусі, і у випадках, коли рівень RANKL в тканинах кісти 51,50 пг/мкг протеїну і більше – хворий потребує дообстеження і за необхідності лікування у лікаря-стоматолога.

На основі визначення рівня RANKL в тканинах кісти ВЩС, удосконалено

диференційну діагностику генезу кістозних утворень ВЩС на момент їх видалення, і, відповідно, уточнено профільність лікування таких пацієнтів після втручання, що особливо важливо при запланованих синусліфтингу чи дентальній імплантації.

Визначення рівня RANKL у стінках видалених кіст ВЩС може застосовуватись в практичній оториноларингології як лабораторний тест для виявлення одонтогенності кістозного процесу.

Ключові слова: верхньощелепний синус (пазуха), кісти верхньощелепного синусу, запальні захворювання верхніх дихальних шляхів, риносинусит, часткова назо-фарингеальна обструкція, ендоскопічна ринохірургія, постопераційний період, постопераційні ускладнення, імунні фактори, місцевий (клітинний) імунітет, RANKL, морфологія та гістологія, рентгенографія навколоносових синусів, лікування риносинуситів та кіст приносових синусів, комбінована патологія.

Список опублікованих праць за темою дисертації

Статті:

1. 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.
2. Shkorbotun VO, Nachesa YS, Shkorbotun YV. Radiological features of the location of cystic formations in the maxillary sinus and their relationship with alveolar bone pathology of the upper jaw. Clin. and prev. med. [Internet]. 2024Mar.15;(1):39-6. doi:10.31612/2616-4868.1.2024.05.
3. Shkorbotun VO, Nachesa YS. Bone resorption marker RANKL in the diagnosis and treatment of patients with maxillary sinus cysts. Inter Collegas. 2024;11(3):6p. In press. doi:10.35339/ic.11.3.shn.

4. Shkorbotun VO, Nachesa YS, Levchuk NI. The role of bone inflammation in the pathogenesis of maxillary sinus cyst formation. Wiad Lek. 2024;77(11):2245-2251. doi:10.36740/WLek/197104

Тези доповідей:

1. Шкорботун В.О., Дядик О.А., Начеса Я.С. «Дослідження окремих імуністохімічних факторів запалення кіст верхньощелепного синусу» Матеріали науково-практичної конференції оториноларингологів України «Сучасні технології діагностики та лікування в оториноларингології», присвяченої 30-річчю з дня заснування національної академії медичних наук України, м. Львів, 1-3 жовтня 2023 р. с.155-156.
2. Шкорботун В.О., Начеса Я.С., Левчук Н.І. «Використання RANKL для виявлення запалення кісткової тканини у пацієнтів з кістами верхньощелепного синусу». Матеріали науково-практичної конференції оториноларингологів України «Діагностика та лікування в оториноларингології в сучасних умовах», м. Івано-Франківськ, 30 вересня – 1 жовтня 2024 р. с. 143-144.

SUMMARY

Nachesa Y. S. Clinical and laboratory reasoning and improving of postoperative treatment of patients with cystic formations in the maxillary sinus. – Qualification scientific work in manuscript form.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the specialty 222 – "Medicine." – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2025.

The research was conducted at the clinical bases of the Department of Otorhinolaryngology of the National University of Health of Ukraine named after P. L. Shupyk: Municipal Nonprofit Enterprise "Kyiv City Clinical Hospital No. 9", Municipal Nonprofit Enterprise "Kyiv Regional Clinical Hospital", State Institution of Science «Center of innovative healthcare technologies» State Administrative Department, Kyiv, during the period from 2021 to 2025.

The aim of this study is to enhance the effectiveness of surgical treatment for patients with maxillary sinus cysts.

During the study, a retrospective analysis of computed tomography (CT) data from 552 patients referred for examination to verify or exclude paranasal sinus pathology was conducted, along with a prospective study involving 117 patients diagnosed with maxillary sinus cysts (MSC).

The study employed general clinical, specialized otorhinolaryngological, radiological, pathomorphological, histochemical, immunohistochemical, and enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) methods.

Given the significant role of inflammation in the pathogenesis of MSC, our research hypothesis suggested a decisive influence of inflammatory processes in the adjacent bony structures of the sinus, particularly in the alveolar process of the maxilla, on cyst formation.

The study was carried out in two stages. The first stage focused on validating the proposed scientific hypothesis. The second stage, based on the obtained data, involved developing a postoperative treatment and follow-up strategy for patients, taking into

account the concentration of the bone destruction marker — receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (RANKL) — in the excised cyst tissue.

The retrospective analysis of 552 CT scans of patients referred for head CT by an otorhinolaryngologist or a dentist revealed MSC in 108 cases (19.6%).

Among the 108 patients with cystic formations in the paranasal sinuses, we selected 79 CT scans with solitary cysts in the maxillary sinus, but considering the presence of bilateral involvement in 13 patients, a total of 92 CT scans of individual sinuses were analyzed. Of these, in 76 cases (82.6%), the cysts were located on the lower wall of the sinus, and in 16 cases (17.4%), they were located on other walls: 3 cases (3.3%) on the upper wall, 4 cases (4.3%) on the medial wall, and 9 cases (9.8%) on the anterior wall.

This dominance of cysts located in the lower sections of the sinuses suggests a potential impact of a reactive inflammatory process originating from the teeth of the upper jaw, spreading to the bone of the alveolar ridge and the mucoperiosteum of the maxillary sinus.

To identify factors that may contribute to the formation of maxillary sinus cysts, we analyzed the presence of pathology in the upper row of teeth, the roots of which are projected under the lower wall of the maxillary sinus — premolars and the first and second molars (teeth 14, 15, 16, 17 or 24, 25, 26, 27).

Based on the analysis of the condition of the aforementioned teeth and CT data from patients with maxillary sinus cysts, in 31 (33.7%) cases out of 92, the cysts were considered odontogenic. Odontogenic cysts were those where, in addition to the cystic formation of the mucous membrane, deep caries of the projected tooth or several teeth were diagnosed, with the process extending to the pulp, periapical cysts, periodontitis, and patients with root canal fillings and secondary edentulism, as these indicate a previous inflammatory process. It should be noted that such deep dental lesions were predominantly observed in patients with cysts on the lower wall of the sinus (44.6%), while in patients with cysts on other walls, dental pathology was found in only 4 (4.3%) cases, and in these cases, the dental caries was superficial.

The next stage of the study involved determining the frequency of apical root protrusion into the sinus cavity and measuring the bone thickness between the apex of the projected teeth and the Schneiderian membrane in these patients.

It was established that the frequency of root protrusion into the sinus cavity in patients with cysts located on the lower wall of the maxillary sinus was significantly higher than in patients with cysts located on other walls of the sinus. Specifically, when the cysts were located on the lower wall, root protrusion into the sinus occurred in 32 (42.1%) of 76 cases, whereas for cysts on other walls, it was observed in only 3 (18.7%) of 16 cases ($p < 0.05$).

As for the measurement of bone thickness between the apex of the projected teeth and the Schneiderian membrane, it was shown that the average total bone thickness above the four projected teeth in patients with cysts located on the lower wall of the sinus was significantly thinner than in patients with cysts attached to other walls of the sinus, with respective values of 1.9 ± 0.92 mm and 3.4 ± 1.09 mm ($p < 0.05$).

To investigate the role of the inflammatory factor in the development of maxillary sinus cysts, we performed a morphological analysis of 92 biopsies from removed cysts. Based on histological examination, 29 (31.5%) of the patients were found to have retention cysts, and 63 (68.5%) had pseudocysts.

To further study and identify features of the epithelial wall structure depending on the type of cyst, we conducted immunohistochemical studies using antibodies to pan-cytokeratin (PanCK AE1/AE3), and to assess the mucin-producing function of the epithelial layer, we used a PAS reaction. Additionally, to evaluate the inflammatory process in the removed cysts, we analyzed the density of infiltration in the cyst walls by T-lymphocytes and macrophages using immunohistochemical studies with monoclonal antibodies (mAbs) to CD3 and CD68.

According to the study results, the wall of a true (retention) cyst was composed of three layers: a middle layer of connective tissue of varying maturity and thickness, surrounded on both sides by epithelium, while the wall of a pseudocyst was lined with epithelium only on the external side of the connective tissue layer. The epithelium of

retention cysts in certain areas showed atrophic changes and partial metaplasia of the epithelium from columnar to stratified non-keratinized type. Meanwhile, the mucin-secreting function of the cells in the retention cysts, as determined by the PAS reaction, was significantly better preserved compared to pseudocysts, with scores of 2.8 ± 0.2 and 0.4 ± 0.24 , respectively ($p < 0.05$).

The degree of epithelial cell expression (PanCK AE1/AE3) in retention cysts was significantly higher than in pseudocysts, with scores of 2.8 ± 0.2 and 0.6 ± 0.24 , respectively ($p < 0.05$). Additionally, in biopsies from pseudocysts, the expression of T-lymphocytes (CD3) was significantly higher than in retention cysts, with scores of 2.6 ± 0.24 and 1.4 ± 0.24 , respectively ($p < 0.05$). However, the number of macrophages (CD68) in the walls of retention and pseudocysts did not differ significantly — 1.6 ± 0.24 and 2.0 ± 0.31 , respectively ($p > 0.05$).

To investigate the role of bone inflammation in the pathogenesis of retention and pseudocyst formation in the maxillary sinus, depending on the presence of inflammatory dental pathology in these patients, we determined the content of the bone resorption marker protein RANKL in the cyst wall tissues using ELISA.

The study involved 25 patients with cysts in the maxillary sinuses, located in the lower parts of the sinuses. All patients underwent endoscopic endonasal maxillotomy with the removal of the cystic formation. Additionally, before the surgical intervention, nasal discharge samples were collected, and blood samples were taken from all patients for the ELISA of RANKL.

Based on the morphological identification of removed cysts, the operated patients were divided into two groups: Group I — patients with retention cysts (11 patients) and Group II — patients with pseudocysts (14 patients).

The condition of the upper jaw teeth was assessed using 3D CT of the paranasal sinuses, the adjacent part of the alveolar process, and the dentist's conclusion. Clinical signs of a possible odontogenic cyst formation included damage to the deep structures of the teeth projecting to the alveolar recess with the spread of the inflammatory process beyond the teeth to the adjacent bone.

It was established that the average RANKL level in the walls of cysts in patients with confirmed deep dental pathology in the teeth adjacent to the cyst site was 80.65 ± 34.22 pg/ μ g of protein. This level was significantly higher compared to patients without signs of this pathology, who showed a RANKL level of 33.10 ± 4.35 pg/ μ g of protein ($p < 0.05$).

It was proven that the threshold level of RANKL in the walls of maxillary sinus cysts, indicating the presence of bone destruction or remodeling processes in the adjacent areas of the upper jaw, is 51.50 pg/ μ g of protein or higher. Exceeding this threshold is characteristic of odontogenic cysts.

Moreover, the RANKL level in patients with retention cysts was on average 32.2 ± 5.1 pg/ μ g of protein, while in those with pseudocysts, it was 71.7 ± 31.1 pg/ μ g of protein ($p < 0.05$).

The effectiveness of the proposed method has been confirmed by clinical observations: among 25 patients with cystic formations, the RANKL level in the homogenate of removed cysts exceeded 51.50 pg/ μ g of protein in 8 cases, indicating the presence of an inflammatory destructive process in the projection of the teeth or the alveolar process bone in these patients. Notably, in 7 (87.5%) individuals, radiographic signs of odontogenic inflammation were detected at the time of intervention, while in one patient, these signs were identified only during additional examination by a dentist. Thus, an increase in RANKL levels in the tissues of removed maxillary cysts enables the detection of an inflammatory process in the alveolar process bone at a stage when no apparent visual changes are yet observed on radiographic examination.

Scientific Novelty

New data were obtained during the study that deepened theoretical knowledge about the pathogenesis of maxillary sinus cysts. Based on them, additional possibilities for the diagnosis and treatment of patients with this pathology were substantiated.

1. It was established that in patients with maxillary sinus pseudocysts, carious lesions involving the deep structures of the upper premolars and molars on the side of the

affected sinus occur significantly more often (in 92.9% of cases) than in patients with retention cysts (in 18.2% of cases) ($p<0.05$).

2. In patients with cysts located in the lower parts of the maxillary sinus, root protrusion of molars and premolars into the sinus cavity is observed 2.5 times more frequently (42.1%), along with a thinner bone layer above them — 1.9 ± 0.92 mm — compared to those with cysts localized in other areas of the maxillary sinus, where root protrusion is noted in 3 cases (18.7%) and the average bone thickness is 3.4 ± 1.09 mm ($p<0.05$).

3. Immunohistochemical studies with antibodies to pan-cytokeratin (PanCK AE1/AE3) and PAS-reaction results have for the first time shown that the epithelium of retention cysts of the maxillary sinus in most cases retains its mucus-producing function, even in the presence of partial metaplasia and atrophy. In contrast, the epithelium of pseudocysts almost completely loses this function. IHC studies with monoclonal antibodies to CD3 and CD68 demonstrated that T-lymphocyte infiltration intensity in the walls of pseudocysts is significantly higher than in retention cysts: 2.6 ± 0.24 versus 1.4 ± 0.24 points ($p<0.05$), and the intensity of macrophage infiltration was 2.0 ± 0.31 and 1.6 ± 0.24 points, respectively ($p>0.05$).

4. For the first time, it was established that the average content of the bone destruction marker RANKL in the walls of retention cysts is 32.2 ± 5.1 pg/ μ g of protein, and in pseudocysts — 71.7 ± 31.1 pg/ μ g of protein ($p<0.05$). The mean RANKL level in cyst walls in patients with dental pathology significantly exceeds that in individuals without signs of deep tooth structure damage, amounting to 80.65 ± 34.22 pg/ μ g of protein versus 33.10 ± 4.35 pg/ μ g of protein, respectively, which may indicate odontogenic primary initiation of the inflammatory process in their formation.

5. It was proved for the first time that the threshold RANKL content in the walls of maxillary sinus cysts, indicating the presence of bone destruction or remodeling processes in the areas of the maxilla adjacent to the cyst, is 51.50 pg/ μ g of protein, and an excess of this level is characteristic of odontogenic cystic pathology of the maxillary sinus.

6. It was established that the degree of correlation between RANKL levels in cyst tissues, nasal secretions, and blood plasma is weak (linear correlation coefficients $r_1 = 0.277$ and $r_2 = 0.103$, respectively), which indicates the absence of a significant impact of the odontogenic inflammatory factor on the body's homeostasis based on the studied indicators.

7. Determination of increased RANKL levels in the walls of maxillary sinus cysts during their removal is an effective method for diagnosing remodeling of the adjacent maxillary bone and can serve as a marker of the presence of an odontogenic inflammatory process in it.

Practical significance

The levels of the bone destruction marker in the tissues of removed maxillary sinus cysts serve as an indicator for differentiating the genesis of cystic formations in the sinus. In cases where the RANKL level in cyst tissue is 51.50 pg/ μ g of protein or higher, the patient requires further examination and, if necessary, treatment by a dentist.

Based on the determination of RANKL levels in maxillary sinus cyst tissues, the differential diagnosis of cystic formation genesis at the time of cyst removal has been improved. Consequently, the treatment strategy for such patients after surgery has been refined, which is particularly important in cases of planned sinus lifting or dental implantation.

Key words: maxillary sinus; maxillary sinus cysts; inflammatory diseases of the upper respiratory tract; rhinosinusitis; partial nasopharyngeal obstruction; endoscopic rhinologic surgery; postoperative period; postoperative complications; immune factors; local (cellular) immunity; RANKL; morphology and histology; X-ray of the paranasal sinuses; treatment of rhinosinusitis and paranasal sinus cysts; combined pathology.

List of published works on the topic of the dissertation

Articles:

1. 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.
2. Shkorbotun VO, Nachesa YS, Shkorbotun YV. Radiological features of the location of cystic formations in the maxillary sinus and their relationship with alveolar bone pathology of the upper jaw. *Clin. and prev. med.* [Internet]. 2024Mar.15;(1):39-6. doi:10.31612/2616-4868.1.2024.05.
3. Shkorbotun VO, Nachesa YS. Bone resorption marker RANKL in the diagnosis and treatment of patients with maxillary sinus cysts. *Inter Collegas.* 2024;11(3):6p. In press. doi:10.35339/ic.11.3.shn.
4. Shkorbotun VO, Nachesa YS, Levchuk NI. The role of bone inflammation in the pathogenesis of maxillary sinus cyst formation. *Wiad Lek.* 2024;77(11):2245-2251. doi:10.36740/WLek/197104

Abstracts of reports:

1. Shkorbotun V.O., Dyadyk O.A., Nachesa Y.S. “Research of certain immunohistochemical factors of inflammation in maxillary sinus cysts” Materials of the scientific-practical conference of otorhinolaryngologists of Ukraine “Modern technologies of diagnostics and treatment in otorhinolaryngology,” dedicated to the 30th anniversary of the founding of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Lviv, October 1-3, 2023, p. 155-156.
2. Shkorbotun V.O., Nachesa Y.S., Levchuk N.I. “Use of RANKL for detecting bone tissue inflammation in patients with maxillary sinus cysts.” Materials of the scientific-practical conference of otorhinolaryngologists of Ukraine “Diagnostics and treatment in otorhinolaryngology in modern conditions,” Ivano-Frankivsk, September 30 – October 1, 2024, p. 143-144.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ВЩС – верхньощелепний синус

ОМК – остіомеатальний комплекс

КТ – комп'ютерна томографія

ІГХД – імуногістохімічне дослідження

ІФА – імуноферментний аналіз

МАК – моноклональні антитіла

RANKL – receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand

TNFSF11 – tumor necrosis factor (ligand) superfamily member 11

PanCK – загальний цитокератин

CD 68 – кластер диференціювання 68

CD 3 – кластер диференціювання 3

PAS-реакція – periodic acid – schiff реакція

ДІ95% – довірчий інтервал 95%

ФЕРХС – функціональна ендоскопічна ринохірургія синусів

ХРС – хронічний риносинусит

МРТ– магнітно-резонансна томографія

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ	2
SUMMARY.....	11
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	19
ВСТУП.....	22
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	29
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ	45
2.1. Дизайн дослідження	45
2.2. Загальна характеристика пацієнтів	47
2.3. Методи дослідження.....	52
2.3.1. Загальноклінічні методи дослідження.....	52
2.3.2. Радіологічні методи дослідження.	53
2.3.3. Патоморфологічні методи дослідження.	53
2.3.4. Методика імуноферментного аналізу.....	56
2.3.5. Статистичні методи дослідження.....	57
2.4. Етичні аспекти проведеного дослідження.....	58
РОЗДІЛ 3. ВЛАСНІ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	59
3.1. Рентгенологічні особливості розміщення кістозних утворень верхньощелепного синусу та їх зв'язок із патологією альвеолярного відростка верхньої щелепи.....	59
3.2. Морфологічні особливості кіст верхньощелепного синусу на основі дослідження окремих імуногістохімічних факторів запалення	67
3.3. Роль запалення кісткової тканини та його маркеру RANKL в патогенезі формування кіст верхньощелепного синусу	83
3.4. Маркер резорбції кістки RANKL в діагностиці та лікуванні пацієнтів з кістами верхньощелепного синусу	89

РОЗДІЛ 4. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ	99
ВИСНОВКИ	107
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	109
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	110
ДОДАТОК А	125
ДОДАТОК Б.....	127
ДОДАТОК В	128

ВСТУП

Актуальність. Проблема лікування пацієнтів з кістозними утвореннями приносових синусів, з огляду на поширення цього захворювання, залишається актуальною і на тепер [15, 94, 117]. Актуальність її особливо зросла з широким впровадженням в практику сучасних імплантаційних технологій відновлення зубного ряду верхньої щелепи, ефективність якої в значній мірі залежить від стану верхньощелепного синуса (ВЩС) .

Кісти приносових синусів є доброякісними утвореннями, які виявляються у 7,4% – 31% [11, 14, 36, 50, 94]. Кістозні утворення, за даними літератури, переважно локалізуються у верхньощелепному синусі (до 90% випадків), рідше – у фронтальному та етмоїдальному, і поодинокі – у сфеноїдальному [1, 15, 77].

Із підвищенням інформативності сучасних променевих технологій і значним розширенням показань для застосування КТ та МРТ в медичній практиці, виявляємість кіст приносових синусів значно збільшилась. При рентгенологічному дослідженні ВЩС, кістозні утворення в цій порожнині виявляються у 20% обстежених [14, 15]. Необхідно зазначити, що у частини пацієнтів виявлені кісти є безсимптомними і розцінюються як діагностична «знахідка» [11]. Але кістозні утворення, виявлені в альвеолярній бухті ВЩС навіть випадково, в ряді випадків, можуть бути визначальними в можливості виконання у даних пацієнтів дентальної імплантації.

За класифікацією Schuknecht та Lindsay [102], принципи якої використовуються і в сучасних класифікаціях, зокрема у «Shear's Cysts Of The Oral And Maxillofacial Regions 5th Edition» (2022), кісти, що походять зі слизової оболонки ВЩС поділяються на ретенційні (істинні), псевдокісти (лімфангіоектатичні) та мукоцеле [33, 118]. При цьому Gardner [33] виділяє також окремо одонтогенні кісти, які походять з тканин зубів верхньої щелепи, що можуть прорости у порожнину пазухи.

Диференціація кіст за генезом, особливо розміщених в альвеолярній бухті

ВЩС досить складна, адже вони можуть утворюватись внаслідок хронічного запального процесу як риногенного так і одонтогенного походження. Разом з тим відомо, що стан мукоперіосту який знаходиться на дні пазухи залежить в значній мірі від стану кістки альвеолярного відростка та стану “проекційних” зубів [29].

Одним з неінвазивних методів дослідження запальних змін у приносових пазухах може бути виявлення в носовому секреті специфічних біохімічних маркерів: інтерлейкінів, фактору некрозу пухлин, металопротеїназ [121]. А для з'ясування залучення в запальний процес кістки, маркером може бути Receptor-activator of NF- κ B ligand (RANKL), що активує перебудову остеокластів при її ураженні [45].

Вивчення специфічності запальних факторів, які притаманні м'яким тканинам кістозного утворення та підлеглій кістковій тканині, може стати основою як для удосконалення диференціальної діагностики одонтогенних кіст ВЩС, так і їх лікування.

Введення в медичну практику контролю білків запалення або маркерів деструкції кістки в носових виділеннях та тканині стінки кісти, у разі доведення їх специфічності та чутливості, зможе значно покращити діагностику і відповідно лікування одонтогенних запальних процесів у ВЩС.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота є складовою науково-дослідної роботи (НДР) кафедри оториноларингології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, і її автор є виконавцем відповідних фрагментів НДР: 1. «Удосконалення методів діагностики та лікування хворих з окремими запальними та онкологічними захворюваннями вуха, носа та горла», № державної реєстрації РК 0117U006094, (2017-2021pp.); 2. «Розробка нових методів діагностики та лікування патології верхніх дихальних шляхів і вуха», № державної реєстрації 0118U006634, (2022 – 2026 pp.)

Мета. Підвищення ефективності діагностики та хірургічного лікування пацієнтів з кістами верхньощелепного синусу.

Завдання:

1. За даними комп'ютерної томографії приносівих синусів дослідити особливості розміщення кістозних утворень у ВЩС та з'ясувати їх зв'язок з патологією зубів верхньої щелепи.
2. На основі патоморфологічних та імуногістохімічних досліджень визначити особливості запальних змін у стінках ретенційних кіст та псевдокіст ВЩС залежно від їх типу та розташування.
3. Дослідити окремі імунологічні маркери запалення у тканинах стінки морфологічно ідентифікованих кіст ВЩС, в залежності від наявності патології зубів та рентгенологічних змін кісткової тканини відповідного альвеолярного відростка верхньої щелепи.
4. Визначити рівні маркера деструкції кістки – RANKL у тканині морфологічно ідентифікованих кіст ВЩС, у системному кровотоці та виділеннях із носа, і з'ясувати їх залежність від рентгенологічного стану зубів та прилеглої кісткової тканини альвеолярного відростка.
5. На основі проведених досліджень розробити диференційований підхід в лікуванні пацієнтів з кістами ВЩС, в залежності від їх генезу, з врахуванням показника маркера деструкції кістки в тканинах видаленої кістки і, на цій основі, уточнити післяопераційну тактику лікування таких пацієнтів.

Об'єкт дослідження: кісти ВЩС.

Предмет дослідження: результати КТ обстеження приносівих синусів пацієнтів з кістами ВЩС, патоморфологічна будова стінки кісти, показники ІГХД прозапальних факторів та результати імуноферментного аналізу маркера деструкції кістки – RANKL в тканинах стінки кісти.

Методи дослідження: загальноклінічне та отоларингологічне обстеження хворих, включаючи ендоскопічну риноскопію, КТ приносівих синусів, патоморфологічне та імуногістохімічне дослідження тканин видалених кіст,

імуноферментний аналіз на вміст маркера деструкції кістки, статистичні методи обробки результатів.

Наукова новизна

Наукова новизна дослідження полягає в поглибленні теоретичних знань з патогенезу кістозних утворень ВЩС, з уточненням значення окремих сприяючих факторів в їх розвитку, включаючи активність запалення в прилеглий до утворення кістковій тканині за результатами визначення у стінках видаленої кісти рівнів маркеру деструкції кістки RANKL, і в розробці, на цій основі, удосконалення діагностики та лікування пацієнтів з кістами ВЩС.

1. Поглиблено знання, щодо стану зубів верхнього зубного ряду у пацієнтів з кістами ВЩС, зокрема встановлено, що у пацієнтів із псевдокістами, каріозні зміни з ураженням глибоких структур верхніх премолярів та молярів, на стороні ураженої пазухи, виявляються суттєво частіше (92,9% випадків), ніж у пацієнтів із ретенційними кістами (18,2% випадків) ($p < 0,05$).
2. Установлено, що у пацієнтів з розташуванням кіст у нижніх відділах ВЩС, спостерігається у 2,5 рази частіше виступання коренів молярів та премолярів в порожнину пазухи (42,1%) та тонший шар кістки над ними – $1,9 \pm 0,92$ мм, у порівнянні з тими, де кісти локалізуються в інших ділянках ВЩС: 18,7% випадків випинання та $3,4 \pm 1,09$ мм – товщина кістки ($p < 0,05$).
3. Уточнено дані про особливості морфології кіст, зокрема доведено, що епітелій ретенційної кісти ВЩС, у більшості випадків, зберігає свою слизоутворюючу функцію, навіть при частковій метаплазії та атрофії, в той час, як епітелій псевдокісти майже повністю її втрачає, що підтверджено ІГХД дослідженнями з антитілами до загального цитокератину (PanCK AE1/AE3) та PAS-реакцією. ІГХД з МАК до CD3 і CD68 показали, що інтенсивність інфільтрації стінки псевдокіст Т-лімфоцитами суттєво вища у порівнянні з ретенційними: $2,6 \pm 0,24$ та $1,4 \pm 0,24$ бали ($p < 0,05$), а макрофагами відповідно $2,0 \pm 0,31$ та $1,6 \pm 0,24$ бали ($p > 0,05$).

4. Вперше встановлено, що середній показник вмісту маркера деструкції кістки RANKL у стінках ретенційних кіст складає $32,2 \pm 5,1$ пг/мкг протеїну, а псевдокіст – $71,7 \pm 31,1$ пг/мкг протеїну ($p < 0,05$). Усереднений рівень RANKL в стінках кіст у пацієнтів із наявністю дентальної патології достовірно перевищує такий у осіб без ознак ураження глибоких структур зуба і становить $80,65 \pm 34,22$ пг/мкг протеїну та $33,10 \pm 4,35$ пг/мкг протеїну відповідно, що може свідчити про одонтогенну первинну ініціацію запального процесу в їх утворенні.
5. Вперше доведено, що пороговий вміст RANKL у стінках кіст ВЩС, який свідчить про наявність процесів деструкції або ремоделювання кістки у прилеглих до кісти ділянках верхньої щелепи, складає 51,50 пг/мкг протеїну, такий рівень і його перевищення характерно для одонтогенної кістозної патології ВЩС.
6. Встановлено, що ступінь кореляції між показниками RANKL у тканинах кіст, у виділеннях з носа і в плазмі крові слабкий (коефіцієнт лінійної кореляції 0,277 та 0,103 відповідно), що свідчить про відсутність суттєвого впливу одонтогенного запального фактора на гомеостаз організму за досліджуваними показниками.
7. Визначення підвищеного рівня RANKL у стінках кіст ВЩС під час їх видалення є ефективним методом діагностики ремоделювання прилеглої кістки верхньої щелепи та може бути маркером наявності одонтогенного запального процесу в ній.

Практичне значення

Показники вмісту маркера деструкції кістки у тканинах видалених кіст ВЩС є однією із ознак для диференціації генезу кістозного утворення у пазусі, і у випадках, коли рівень RANKL в тканинах кісти 51,50 пг/мкг протеїну і більше – хворий потребує дообстеження і за необхідності лікування у лікаря-стоматолога.

На основі визначення рівня RANKL в тканинах кісти ВЩС, удосконалено диференційну діагностику генезу кістозних утворень ВЩС на момент їх видалення,

і, відповідно, уточнено профільність лікування таких пацієнтів після втручання, що особливо важливо при запланованих синусліфтингу чи дентальній імплантації.

Особистий внесок здобувача

Планування дисертаційної роботи, постановка мети та завдань, формулювання основних положень дослідження проведено під керівництвом д. мед. н., професора Шкорботуна В.О.

Безпосередньо автором дослідження проведено: патентно-інформаційний пошук та аналіз літературних даних за темою дослідження, набір клінічного матеріалу, обстеження пацієнтів, забір матеріалів для проведення патоморфологічного та імуноферментного аналізу, опрацювання та систематизацію результатів, їх статистичну обробку, оформлення рукопису кваліфікаційної роботи. Дисертант безпосередньо брав участь у діагностичному та лікувальному процесі всіх проспективно обстежених пацієнтів.

Апробація і впровадження результатів дисертації. Основні положення дисертації обговорювались на науково-практичних конференціях: науково-практична конференція «Сучасні аспекти розвитку персоніфікованої медицини: виклики сьогодення і погляд у майбутнє» 01-02 листопада 2023 року, м. Київ, науково-практична конференція з міжнародною участю «YOUNG SCIENCE 5.0» 24 травня 2024 року, м. Київ, і впроваджені в лікувальний процес отоларингологічного відділення комунального некомерційного підприємства «Київська міська клінічна лікарня №9» та навчальний процес на циклах спеціалізації та тематичного удосконалення на кафедрі оториноларингології НУОЗ України імені П. Л. Шупика.

Публікації. Матеріали дисертації висвітлені у 6 наукових працях, з них 3 статті у періодичних наукових виданнях, проіндексованих у базі даних **Scopus**, та 1 стаття – у науковому виданні, яке включене на дату опублікування до переліку наукових фахових видань України, рекомендованих МОН України. Опубліковано також 2 тез доповідей в збірниках науково-практичних конференцій.

Обсяг та структура дисертаційної роботи. Робота викладена українською мовою на 129 сторінках (108 сторінок основного тексту) та

складається із титульного аркуша, анотації, змісту, переліку умовних скорочень, вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, 4 розділів, що відображають результати власних досліджень автора, аналіз та узагальнення одержаних результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку 139 літературних джерел (131 з них латиницею та 8 кирилицею), додатків. Для наочної ілюстрації результатів дослідження робота містить 15 таблиць та 20 рисунків.

РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

КІСТОЗНІ УТВОРЕННЯ ВЕРХНЬОЩЕЛЕПНОГО СИНУСА (СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ)

Кісти приносних синусів є відносно частою отоларингологічною патологією. За даними різних авторів, їх поширеність складає від 7,4% до 31% [11, 14, 36, 50, 94] в загальній популяції, причому майже 90% таких кіст локалізуються у ВЩС [1, 15, 77]. Морфологічно кіста є доброякісним порожнистим утворенням заповненим рідиною, стінки якого формуються з навколишньої тканини органу, в якому вона розташована [36].

У патогенезі кіст можна виділити ендogenous та екзогенні фактори. До ендogenous належать: особливості анатомічної будови органу, в якому вони утворюються, особливості клітинної структури тканин, з яких вони походять, а також функціональні особливості органу, зокрема його секреторна функція. Екзогенні фактори включають інфекційні агенти, що викликають запальний процес, який стає пусковим механізмом утворення кісти через порушення імунної відповіді та регенеративних процесів в тканинах. Сукупність цих факторів в різних комбінаціях впливають на формування, ріст і клінічні прояви кіст [10, 18, 43, 50, 66, 95].

ВЩС є найбільшими за об'ємом в системі приносних пазух і привертають увагу дослідників через їхню підвищену схильність до запальних захворювань та утворення кіст у порівнянні з іншими [15].

ВЩС має пірамідоподібну форму, основа якої розташована суміжно до носової порожнини, а вершина спрямована до виличної кістки. ВЩС утворена шістьма стінками: верхньою, передньою, латеральною, медіальною а також нижньою та задньою [2, 135]. Важливо зазначити, що будова цих стінок впливає на схильність до різних патологічних процесів у пазусі, а їх взаєморозташування з анатомічними структурами голови визначає характер перебігу захворювань та підхід до їх лікування [16, 135].

Патогенез розвитку кіст у ВЩС тісно пов'язаний із запальними процесами в пазусі [36, 97], ініціація яких частіше відбувається через медіальну та нижню стінки. Запалення інших стінок відбувається, як правило, внаслідок поширення запального процесу з медіальної стінки при інфікуванні та порушенні функції ОМК чи поширення з нижньої стінки – при одонтогенних процесах [30].

Медіальна стінка ВЩС є ключовою анатомічною та функціональною структурою, що забезпечує належну вентиляцію та дренаж пазух. Визначальним в реалізації цієї функції є остіомеатальний комплекс (ОМК), який розташований на латеральній стінці носової порожнини, яка одночасно є медіальною стінкою ВЩС. До основних структур ОМК належать: гачкоподібний відросток, решітчаста була, носовий валик та півмісяцева щілина з природним отвором – співустя ВЩС [30, 135]. ОМК забезпечує природне очищення пазух через транспорт слизу. Коли структури ОМК зазнають запальних змін, або їх анатомія порушується, відбувається зниження мукоциліарного кліренсу та погіршення дренажу приносних пазух, що призводить до накопичення слизу в них та його інфікування [71, 78].

Слизова оболонка носа в цій ділянці добре васкуляризована, тому швидко набрякає при інфекціях або алергічних реакціях і, як наслідок, може блокувати відтік слизу. У нормальному стані слиз безперешкодно рухається з ВЩС до його співустя, з'єднується з виділеннями з решітчастих комірок і, через півмісяцеву щілину, виводяться в середній носовий хід та назовні. Таким чином, стан слизової оболонки носа і приносних пазух є визначальним фактором ефективності мукоциліарного кліренсу і запобігання захворюванням, пов'язаним з порушенням дренажу [78, 89].

Нижня стінка ВЩС формується альвеолярною западиною і прилягає до коренів верхніх зубів. Зазвичай ВЩС простягається від першого премоляра до другого моляра, що спостерігається у 84% випадків. Проте, при значній пневматизації вона може поширюватися медіально до рівня ікла та назад до третього моляра [68, 126]. Варто зазначити, що у частини пацієнтів (17%) ВЩС

можуть бути пневматизовані несиметрично, а кісткові стінки мати різну товщину [105]. Крім того, в пазусі можуть бути присутні кісткові перегородки, які представляють собою вирости кістки вглиб ВЩС. Вони можуть бути вродженими (первинними) у пацієнтів з непорушеним зубним рядом, та вторинними, які виникають у разі втрати зубів і резорбції кістки зі сторони ротової порожнини та остеолізу зі сторони пазухи [23, 101].

За даними авторів, первинні або вторинні перегородки можна спостерігати у 50% пацієнтів. Вроджені перегородки зазвичай вищі за набуті, але найбільше значення для клініцистів має їх зв'язок зі стоншенням мембрани Шнайдера, що підвищує ризик поширення інфекції та можливості її перфорації під час синусліфтингу [23, 99, 101, 135].

В залежності від розміру та ступеня пневматизації ВЩС, дно альвеолярної заглибини може знаходитися нижче дна носової порожнини (найбільш поширений варіант), вище (близько 20% випадків) або на одному рівні (лише у 15% випадків) [69]. Глибока альвеолярна бухта сприяє тривалій затримці ексудату в нижніх відділах пазухи і підтриманню запалення в цій ділянці, що може сприяти утворенню кіст [69].

Важливим аспектом патогенезу одонтогенних ВЩС є співвідношення між розташуванням її дна та коренями верхніх зубів, особливо премолярів і молярів. Згідно з дослідженнями, у 65% пацієнтів дно пазухи знаходиться вище рівня коренів зубів, у 25% – на одному рівні, і в 10% випадків корені виступають в порожнину синуса [55]. Найбільша товщина кістки, за даними літератури [55, 59], над першим премоляром, а найменша – над другим моляром, в середньому 7 мм та 2 мм відповідно, і має тенденцію до зниження з віком. В той же час, корені першого премоляру знаходяться найближче до щічної поверхні альвеолярного відростка і ця відстань збільшується в сторону молярів [59]. Зазначені особливості співвідношення дна пазухи та верхівки коренів верхніх молярів та премолярів дозволяють краще зрозуміти причини та патогенез захворювань ВЩС, включаючи ті, що можуть виникати після стоматологічного лікування [51].

Одним із визначальних факторів у патогенезі і лікуванні риногенних та одонтогенних синуситів є стан альвеолярного відростка верхньої щелепи. Висота альвеолярного відростка зменшується у напрямку від премолярів до молярів, причому найбільш виражене стоншення спостерігається у пацієнтів з вторинною адентією проєкційних зубів. Ширина відростка, як правило залишається стабільною по всій його довжині, але ненавантажена кістка може резорбуватися [23].

Одним із показників якості кісткової тканини альвеолярного відростка є її щільність, яку можна оцінити за одиницями Хаунсфілда при виконанні КТ [84]. Це важливо як для отоларингологічних процедур, так і для планування стоматологічного лікування.

Верхньощелепні синуси всередині вистелені миготливим циліндричним багаторядним епітелієм, основну частину якого складають війчасті та келихоподібні клітини. Підслизовий шар містить серомукозні залози, які приймають участь у виробленні слизу на рівні з келихоподібними клітинами. Війчасті клітини забезпечують рух війок, які відіграють ключову роль у мукоциліарному кліренсі, вони вкриті слизом, який складається з води, вуглеводів, ліпідів та білків, та виконує захисні імунні функції [78, 83].

Основний механізм мукоциліарного кліренсу у ВЩС полягає в направленій роботі війок епітеліальних клітин, які рухаються від усієї поверхні пазухи до її співустя, а звідти, через структури ОМК та носової порожнини — до глотки. Важливо зазначити, що мукоциліарний кліренс є єдиним механізмом очищення слизової оболонки ВЩС, на відміну від носової порожнини, де також діють кашльові та чхальні рефлекси [12].

Шар епітелію, періост та добре васкуляризована сполучна тканина між ними формують мембрану Шнайдера, яка вистеляє усю поверхню приносових синусів [65, 125]. Середня товщина мембрани Шнайдера, за даними КТ досліджень та секційних досліджень становить 1 мм, проте, враховуючи індивідуальні анатомічні особливості, допустимою вважається товщина до 4 мм [21,92].

За даними сучасної літератури, основною причиною виникнення кіст в приносових синусах, які походять зі слизової оболонки, є її хронічне запалення, в контексті ВЩС це наявність хронічного риносинуситу (ХРС) [36, 97]. Згідно з Європейським погоджувальним документом щодо лікування риносинуситів та поліпів носа (EPOS 2020) [32] ХРС – це запалення в порожнині носа та навколоносових пазухах, що характеризується двома або більше симптомами, одним з яких має бути або закладеність носа/обструкція/застійні явища або виділення з носа (виділення спереду/ззаду носоглотки):

- ± біль/тиск у ділянці обличчя
- ± зниження або втрата нюху
- протягом не менше як 12 тижнів.

Хронічний риносинусит поділяється на первинний та вторинний, а вони у свою чергу, в залежності від поширення – на локальний та дифузний [32, 38].

Важливо для розуміння перебігу ХРС та впливу на слизову оболонку є розуміння типів локальної імунної відповіді на потрапляння патогену до пазухи. Перший тип імунної реакції спрямований на протидію вірусам, 2-й тип – паразитів, 3-й – позаклітинні бактерії та грибки. У разі гострого риносинуситу відбувається повна елімінація збудника з подальшою зупинкою імунної реакції, в той час як при хронічному запаленні зміни продовжуються [32]. Доведено, що найбільш резистентними до лікування є ХРС з 2-им типом імунної реакції, вони характеризуються ремоделюванням слизової оболонки і, достовірно частіше, асоційовані з виникненням поліпів та кіст [32, 38]. Патогенез ХРС 2-го типу включає активацію тучних клітин, еозинофілів та підвищену активність плазмодитів. Біологічний профіль запалення складають IL-4, IL-5 та IL-13 [32, 122].

Окрім класичних запальних захворювань, причинами кіст ВЩС можуть стати також різкі перепади тиску у синусі – наприклад під час чхання [36]. В частині випадків причина їх виникнення залишається невідомою [36].

Однією з перших класифікацій кістозних утворень верхньощелепних синусів є класифікація Schuknecht та Lindsay (1949) [102]:

I. Кісти, які походять зі слизової оболонки верхньощелепних синусів:

1. Несекреторні кісти;
2. Секреторні кісти:
 - а. Ретенційні (залозисті) кісти;
 - б. Мукоцеле;

II. Одонтогенні кісти:

1. Фолікулярні кісти;
2. Радикулярні кісти.

Gardner [33] запропонував класифікацію для кіст, що походять зі слизової оболонки синусів:

1. Псевдокісти;
2. Ретенційні кісти;
3. Мукоцеле.

Подібну класифікацію кіст слизової оболонки ВЩС було опубліковано у 2022 році в «Shear's Cysts of the oral and maxillofacial regions» [118].

Існує також класифікація, запропонована Pierse та Stern (2012), яка включає кісти ВЩС, стоматологічну патологію, зокрема зубні кісти верхньої щелепи [87]:

I. Внутрішні кісти:

1. Ретенційні (слизові) кісти;
2. Серозні кісти;
3. Мукоцеле;
4. Холестеатома (кератома, епідермоїдома).

II. Зовнішні кісти (одонтогенні):

1. Фолікулярна кіста (примордіальна);
2. Радикулярна кіста (латеральна періодонтальна кіста);
3. Нейрогенна кіста:
 - а. Енцефалоцеле;
 - б. Менінгоцеле.

В цій класифікації автори виділяють фісуральні кісти – ті, що виникають в результаті секвестрації ектодерми в місцях зрощення лицевого черепа, проте, вони більш стосуються класифікації кіст верхньої щелепи, а не верхньощелепного синусу. Ці кісти, хоч і не походять з ВЩС, можуть викликати його деформацію у разі прогресивного росту [42, 49].

Класифікації кіст ВЩС, наведені у більшості підручників та наукових роботах обмежується розподілом їх за морфологічними ознаками [33, 102, 118].

Морфологічно кісти приносових синусів поділяються на ретенційні (істинні) та хибні (псевдокісти). Ретенційні або істинні кісти (слизові, секретуючі) мають класичну будову кісти та формуються через обструкцію серомукозної залози [33, 72, 95]. Характерно для їх будови є наявність епітеліальної вистілки з обох боків стінки кісти [33]. Gardner [33] відмічає, що в патогенезі ретенційної кісти важливим є часткова обструкція залози, оскільки, її повне блокування призведе до атрофії залозистих клітин. За його ж даними, найбільше залоз знаходиться в ділянці співустя пазухи, тому найчастіша локалізація ретенційних кіст саме там [33]. Проте, у разі наявності хронічного запалення, такі залози формуються у великій кількості по всьому синусу. Разом з тим, окремі дослідники стверджують, що і ретенційні кісти, і псевдокісти частіше утворюються на нижній стінці синусу [11, 14].

Деякі автори [14] в своїх роботах не відокремлюють псевдокісту від ретенційних кіст, особливо це стосується радіологічних досліджень, оскільки відрізнити їх за допомогою радіологічних методів неможливо [17, 58].

Серозні псевдокісти (лімфангіоектатичні) формуються в мукоперіості. Головною морфологічною їх особливістю є відсутність епітеліальної вистілки з внутрішньої сторони кісти [33, 66, 72, 95]. Такі кісти мають ексудат з високим вмістом білків, що вказує на її запальне походження [66]. Gardner [33] стверджує, що така кіста утворюється під періостом безпосередньо над кісткою, на відміну від поліпів, коли розщеплення відбувається у власній пластинці епітелію. Проте, сучасні дослідники [11, 36] схиляються до думки, що розщеплення мукоперіосту відбувається в сполучній тканині над періостом.

Мукоцеле – це повільно, проте, постійно прогресуюче доброякісне утворення ВЩС, яке виникає внаслідок обструкції співусть пазухи [22, 76, 106]. Всередині мукоцеле вистелене епітелієм, який багатий на серомукозні залози. Наявність мукоцеле є показанням до хірургічного лікування синусу, оскільки утворення починає тиснути на стінки, спочатку ремоделюючи, а потім і руйнуючи їх [22].

Одонтогенні кісти утворюються через ураження запальними захворюваннями глибоких тканин зубів, що межують з ВЩС (верхні премоляри та моляри). Патогенез їх утворення розділяють на три етапи: некроз пульпи та формування запальної гранульоми, безпосереднє формування кісти через відмирання внутрішніх клітин та її ріст з проліферацією клітин і накопичення рідини всередині [87].

Вплив на слизову оболонку носа та приносових синусів мікробіологічних агентів змінює мікробіом та імунний гомеостаз організму і запускає каскади реакцій підтримання хронічного запалення і в синусах. Бактеріальна мікрофлора носа та приносових синусів може впливати не лише на перебіг ХРС, ускладнюючи перебіг кіст, але й на прогноз лікування цих захворювань, особливо асоційованих зі зниженням мікробного різноманіття при підвищенні кількості анаеробних мікроорганізмів [32, 63]. Численні дослідження продемонстрували, що кожен підтип ХРС асоційований з певною комбінацією мікроорганізмів, зокрема *S. aureus*, *Streptococcus*, *Haemophilus*, *Enterobacter* та *Corynebacterium* висівались при ХРС з наявністю поліпів, хоча стафілококи були виявлені у пацієнтів з усіма підвидами ХРС [32, 67]. Наявність грибків *Alternaria alternata*, *Cladosporium sphaerospermum* та *Penicillium notatum* асоційовані зі збільшенням прозапальних цитокінів TGF- β 1 та bFGF, а *Aspergillus niger* асоційовано зі збільшенням кількості TNF- α , GM-CSF та IL-6 [119].

Запальна перебудова кісткової тканини, зокрема при каріозному ураженні верхніх молярів та премолярів, може стати первинним субстратом запалення для кіст ВЩС, у цьому випадку, основне лікування має бути спрямоване не на саму кісту, а на санацію зубів та зменшення запалення в кістці.

Сучасні методи імуноферментного аналізу дозволяють ідентифікувати в біологічних рідинах організму білки в концентрації до 100 пікограм на мілілітр. Така чутливість методу дозволяє виявляти у зовнішніх виділеннях організму білки, що є маркерами внутрішніх тканинних процесів [48]. Одним з інформативних маркерів ремоделювання кісткової тканини, є RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand) – ліганд до рецептору активатора ядерного фактору карпа-В, який відповідає за активацію остеокластів у запалених кісткових тканинах [128], та може бути одним з маркерів втягнення кістки в запальний процес пазухи.

RANKL належить до суперродини білків фактору некрозу пухлин–11 та є єдиним лігандом, комплементарним до позаклітинної частини рецептору RANK. RANKL має дві форми: розчинну та мембранну, в нормі в організмі переважає друга, проте, при виникненні патологічних змін – запальних або неопластичних процесів, утворюється розчинна форма [129]. Причиною її виникнення може бути протеоліз клітин або альтернативний сплайсинг мРНК.

Система RANK/RANKL – рецептор активатор ядерного фактору карпа-В та ліганд до нього беруть участь у багатьох регулювальних процесах в організмі людини. Основною функцією RANKL є активація та диференціювання остеокластів, що відповідають за резорбцію кісткової тканини [128]. Їх роль доведена при виникненні як злоякісних пухлин первинно з кісткової тканини, так і в утворенні кісткових метастазів некісткових пухлин, зокрема при раку молочної залози [26, 137]. Активація RANK/RANKL при остеопорозі дозволяє застосовувати моноклональні антитіла проти RANKL – деносумаб для корекції кісткових порушень [53]. Окрім цього, доведена роль системи RANK/RANKL у формуванні залозистого епітелію [79]. При запальних процесах RANKL експресується в В-лімфоцитах, Т-лімфоцитах, епітеліальних клітинах та фібробластах [129].

В дослідженнях виділень з носа пацієнтів з запальними захворюваннями параназальних синусів, як запальні маркери, визначали інтерлейкін-5 (IL-5), інтерлейкін-13 (IL-13) та еозинофільний нейротоксин (EDN) [90]. В цих

дослідженні було підтверджено, що наявність хоча б одного з симптомів хронічного риносинуситу асоційована з підвищенням вмісту даних білків. Van Bruaene та інші (2012) визначили, що рівень TGF-beta 1 protein підвищувався в тканинах синусів на початкових етапах хронічного риносинуситу [130].

Як вже зазначалось, більшість кіст ВЩС – безсимптомні. Через це неможливо точно встановити їх рівень поширеності в популяції, і виявляються вони частіше на радіологічних дослідженнях з приводу інших причин [11, 58]. Неспецифічні симптоми зазвичай є такими ж, як і у випадку хронічного риносинуситу – закладеність носа, ринорея, головний біль, постназальне затікання, свербіж в очах, чхання, порушення нюху, що може бути зумовлено також паралельно перебігаючим ХРС [36].

«Червоні прапорці» захворювань ВЩС зокрема і кіст за Anitua 2021 включають [11]:

- Виражений біль в ділянці обличчя з однієї сторони – може свідчити про залучення у процес лицевого чи трійчастого нерва;
- Періорбітальний набряк, наявність асиметрії обличчя – може свідчити про поширення запалення в орбіту;
- Диплопія або проптоз;
- Носова кровотеча;
- Парастезії інфраорбітального нерву.

Вищезазначені симптоми можуть свідчити про формування мукоцелє або злоякісних/доброякісних новоутворень ВЩС. При цьому можуть виникати інші неспецифічні симптоми, такі як сльозотеча та парестезії обличчя, головний біль може локалізуватись в невизначених ділянках голови. Варто зазначити, що кореляції між вираженістю симптомів та розміром кісти немає, тому навіть маленькі кісти можуть бути симптомними, а великі залишатися «німими» [39].

Діагностика кіст ВЩС потребує використання додаткових променевих радіологічних методів дослідження, оскільки рутинний отоларингологічний огляд, включаючи ендоскопію, не дозволяє всебічно оцінити стан параназальних синусів.

«Золотим стандартом» діагностики кіст приносових синусів є КТ або КПКТ з денситометрією, вона дозволяє оцінити розмір кіст, щільність їх вмісту, розташування та взаєморозташування з зубами верхньої щелепи без феномену суперпозиції. Для диференціальної діагностики використовується також магнітно-резонансна томографія (МРТ), або МРТ і КТ в комбінації, а при необхідності з контрастуванням [4, 36, 50, 94].

Кісти ВЩС на томограмах виглядають як куполоподібні або округлі утворення різного розміру. Потовщення слизової оболонки більше 4 мм розглядається як кіста або поліп [17, 120]. Характерною ознакою кісти ВЩС на КТ є форма «сонця, що сходить», її краї є чіткими та рівними, а рівний край кістки візуалізується під кістою [17, 120].

Важливим при радіологічній діагностиці кіст є виявлення ознак, що вказують на мукоцеле або новоутворення пазухи. Мукоцеле на томограмах виглядає як гомогенне утворення з рівномірно зниженим сигналом, що займає усю пазуху, не накопичує контраст, може містити ділянки резорбованої кістки. Остання ознака є одним з «червоних прапорців», поряд з різною щільністю новоутворення, наявністю резорбції коренів зубів, швидким ростом, появою ороантрального сполучення. Такі ознаки вказують на потребу хірургічного лікування [16, 61].

Для рентгенологічної діагностики патології пазухи використовуються візуалізаційні рентгенологічні шкали. Одна з найпоширеніших таких шкал – шкала Lund-Mackay (1997) [70]. Ця шкала допомагає системно оцінити двостороннє ураження всіх параназальних синусів. Кожен синус оцінюється від 0 до 2 балів в залежності від ступеню ураження. А саме: – не уражений – 0 балів, частково уражений – 1 бал, повністю уражений – 2 бали. Остіомеатальний комплекс оцінюється за такою ж схемою – 0 балів немає блоку, 1 бал – часткова обструкція, 2 бали – повна обструкція. Максимальна кількість балів – 24. Допустимим в дорослій популяції вважається до 6,0 балів і зустрічається він лише у 19,6% здорових пацієнтів. І, хоча EPOS 2020 [32] зазначає, що така оцінка є цілком достатньою для оцінювання стану приносових синусів, запропоновані шкали з

більшою градацією балів. Зокрема Zinreich (2004) [139] пропонує модифікувати шкалу Lund-Mackay (1997) [70] та оцінювати кожен синус з максимальною оцінкою у 5 балів: – 0 балів – 0% ураження, 1 бал – 1-25%, 2 бали – 26-50%, 3 бали – 51-75%, 4 бали – 76-99%, 5 балів – 100%. Остіомеатальний комплекс оцінюється так само – від 0 до 2 балів.

Запропоновані також візуально-рентгенологічні шкали стадійності розвитку ХРС Kennedy (1992) Levine та May (1994), Gaskins (1992) які застосовуються також при оцінюванні патології пазух, включаючи кістозні утворення [54, 74, 35].

Питання щодо лікування кіст ВЩС залишається дискутабельним у зв'язку з їх частим безсимптомним перебігом та відносно високим відсотком їх регресу [10, 50]. Кісти ВЩС можуть регресувати у 25-30% випадків, залишаються незмінними – у 60% і лише у 10% продовжують рости [11, 40, 134].

В літературі думка дослідників, щодо видалення кіст розділяється, деякі автори вважають, що видаляти необхідно усі кісти, навіть випадково виявлені [10], інші схиляються до думки, що у випадку безсимптомного перебігу маленьких кіст можливе спостереження [50].

Принциповим питанням лишається видалення дрібних кіст при плануванні синусліфтингу та імплантації зубних протезів у верхню щелепу. Хоча існують дані, що наявність кісти не впливає на виконання та виникнення ускладнень дентальної імплантації [56, 57].

При наявності одонтогенних кіст основна тактика полягає в санації причинного зуба для уникнення прогресування запалення, проте існують чинники, коли зуб зберегти неможливо [34].

Як вже зазначалося вище, наявність загрозливих симптомів або підтвердженого мукоцеле є показанням до видалення кісти, щодо інших випадків чітких рекомендацій немає [103].

«Золотим стандартом» хірургічного лікування ВЩС є ендоскопічні методи. Вони мають ряд переваг над більш травматичними «класичними» гайморотоміями:

малоінвазивність, низька травматичність, збереження анатомічних структур, значно коротший період реабілітації [60].

«Класичними» відкритими методами хірургічного лікування патології ВЩС є: гайморотомія за методом Калдуел-Люка, за Заславським-Нейманом, операція за Зімонтом, Денкером [28, 37, 44, 82, 131]. Дані оперативні втручання дозволяють отримати максимальний огляд внутрішніх структур пазухи, видаляти навіть великі новоутворення, сторонні тіла, злоякісні пухлини. Проте, відсоток ускладнень може досягати 80% і проявлятися у вигляді тривалого болю у ділянці щоби, утворення нориць, втраті чутливості обличчя і зубів, асиметрії обличчя [27, 100].

Операцією вибору в сучасних умовах при наявності кіст ВЩС є ендоскопічна антростомія з видаленням кісти через середній носовий хід. Техніка цього оперативного втручання передбачає видалення гачкоподібного відростка, розширення співустя ВЩС та видалення патологічного вмісту із пазухи [56, 88, 136]. Також, в залежності від розташування утворення використовують доступи через інші анатомічні утворення – через нижній носовий хід, сублабіально через *fossa canina* та інші [52, 64, 116]. Але, незважаючи на плюси виконання ендоскопічних втручань, вони мають свої мінуси, зокрема недостатню візуалізацію внутрішніх структур пазухи [31, 37, 64, 116].

Для вибору оптимального методу ендоскопічного видалення кіст ВЩС необхідно комплексно оцінювати розташування, кіст, їх величину та стан структур носа і приносових синусів, через які буде здійснюватися доступи [37]. Розташування кісти в «важкодоступних» для ендоскопічної антростомії місцях є аргументом для вибору сублабіальної мікрогайморотомії [116]. В експериментальному дослідженні Felisati E (2020) з попередньо встановленими мітками по периметру ВЩС, сублабіальний доступ продемонстрував кращу візуалізацію в порівнянні з антростомією, зокрема альвеолярної западини, яка є найчастішим місцем розташування кіст [31].

Ще одним фактором, на який варто зважати при виборі ендоскопічного доступу є стан остіомеатального комплексу. Хоча при антростомії доступ до ВЩС

може здійснюється через фізіологічний отвір чи додаткове співустя, його пошкодження під час оперативного втручання порушує відтік лімфи і може призводити до довгострокового набряку, що впливає на якість життя пацієнта в післяопераційному періоді [133]. Ще одним варіантом доступу зберігаючим ОМК є варіант антростомії з доступом через нижній носовий хід з відшаруванням мукоперіосту та формуванням кісткового вікна, яке закривається мукоперіостом [6]. Існує модифікація цього доступу з остеопластикою дефекта медіальної стінки, що повністю відновлює анатомічну архітектоніку нижнього носового ходу [7].

Для зменшення травматизації навколишніх тканин та швидшої реабілітації пацієнтів використовують удосконалені методи ендоскопічних операцій, зокрема з використанням мікродобрідерів або абляторів [85, 138].

Сучасні хірургічні втручання на основі вибору доступу та використання для видалення патологічних тканин ощадливих інструментів, зокрема шейверної техніки, об'єднані в періостзберігаючий напрямок в хірургії ВЩС [7]. Періостзбереження особливо важливо в ділянці альвеолярного заглиблення, в якому у більшості пацієнтів виступають корені премолярів та першого і другого моляру.

Враховуючи, що альвеолярна заглибина є зоною інтересу як лікарів-отоларингологів при кістах ВЩС, так і лікарів-стоматологів під час проведення синусліфтингу та встановлення дентальних імплантів, оперативні втручання в цій ділянці мають виконуватись максимально ощадливо, припускаючи можливість виконання в перспективі дентальної імплантації та синусліфтингу [7].

Синусліфтинг або аугментація кісткової тканини нижньої стінки ВЩС – операція спрямована на збільшення висоти кістки, шляхом введення остеогенного матеріалу під періост, з метою подальшого встановлення гвинтового зубного імпланту [46, 91]. Найчастішим інтраопераційним ускладненням синусліфтингу є перфорація мембрани Шнайдера, до цього можуть призвести фактори, на які неможливо вплинути, зокрема специфічна анатомічна будова та певний фенотип

ясен, так й ті, які можна передбачити – післяопераційні зміни при отоларингологічних втручаннях на ВЩС [94, 104].

В контексті лікування одонтогенних кіст верхньощелепного синусу лікування проходить і з залученням лікарів-отоларингологів і лікарів-стоматологів, в той час як лікуванням неодонтогенних кіст займаються лише отоларингологи. Доведення взаємозв'язку запального фактора в генезі кіст ВЩС дозволить переглянути лікувальну тактику при плануванні синусліфтингу.

Як зазначалось вище, сучасні променеві методи діагностики кіст ВЩС, зокрема КТ та МРТ ППН в різних варіантах дозволяють ідентифікувати зазначені утворення з високою вірогідністю [36, 50, 94].

А ось питання щодо можливості лікування кіст ВЩС консервативними методами і на тепер залишається відкритим. Хоч іноді такі методи можуть бути доречними у пацієнтів з безсимптомним перебігом, у яких кісти виявились випадковою знахідкою, оскільки будь-яке хірургічне втручання з їх видалення призводить до тимчасового погіршення якості життя пацієнта та може мати ускладнення.

Тому продовжується і на тепер дискусія серед спеціалістів навколо питання тактики лікування: спостереження чи операція, первинне лікування лікаря-стоматолога чи лікаря – отоларинголога тощо. Якими є терміни проведення синусліфтингу для пацієнтів, що потребують дентальної імплантації, після видалення кісти ВЩС.

Особливо це важливо у випадках виявлення одонтогенної причини виникнення кісти, яка не у всіх пацієнтів є очевидною на зображеннях КТ ППН. Отже, для вирішення даного питання необхідним є розробка додаткових методів діагностики одонтогенної природи утворення (або його відсутності), адже стійкий результат лікування може бути лише у випадку ідентифікації та корекції причини захворювання. Визначення наявності різниці значення запального фактора в генезі ретенційних та псевдокіст верхньощелепного синусу, з врахуванням впливу одонтогенного фактора на їх розвиток, дозволить оптимізувати лікувальну тактику

включаючи взаємодію оториноларинголога та стоматолога з врахуванням при плануванні можливого виконання синусліфтингу.

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1. Дизайн дослідження

Дослідження проведено на клінічних базах кафедри оториноларингології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика – КНП «Київська міська клінічна лікарня №9» та КНП КОР «Київська обласна клінічна лікарня», ДНУ «Центр інноваційних технологій охорони здоров'я» Державного управління справами, Київ, морфологічне та імуногістохімічне дослідження виконувалось на кафедрі морфології, клінічної патології та судової медицини НУОЗ України імені П. Л. Шупика. Імуноферментний аналіз виконувався у відділі фундаментальних та прикладних проблем ендокринології в ДУ «Інститут ендокринології імені В. П. Комісаренка НАМН України».

Дисертаційне дослідження полягало в з'ясуванні ролі кісткового запалення в патогенезі кіст ВЩС шляхом визначення активності маркера деструкції кістки в гомогенаті тканин видаленої кістки і розробці на цій основі удосконалення тактики післяопераційного лікування таких пацієнтів з обґрунтуванням термінів післяопераційного спостереження.

Дизайн дослідження представлений на рис. 2.1.

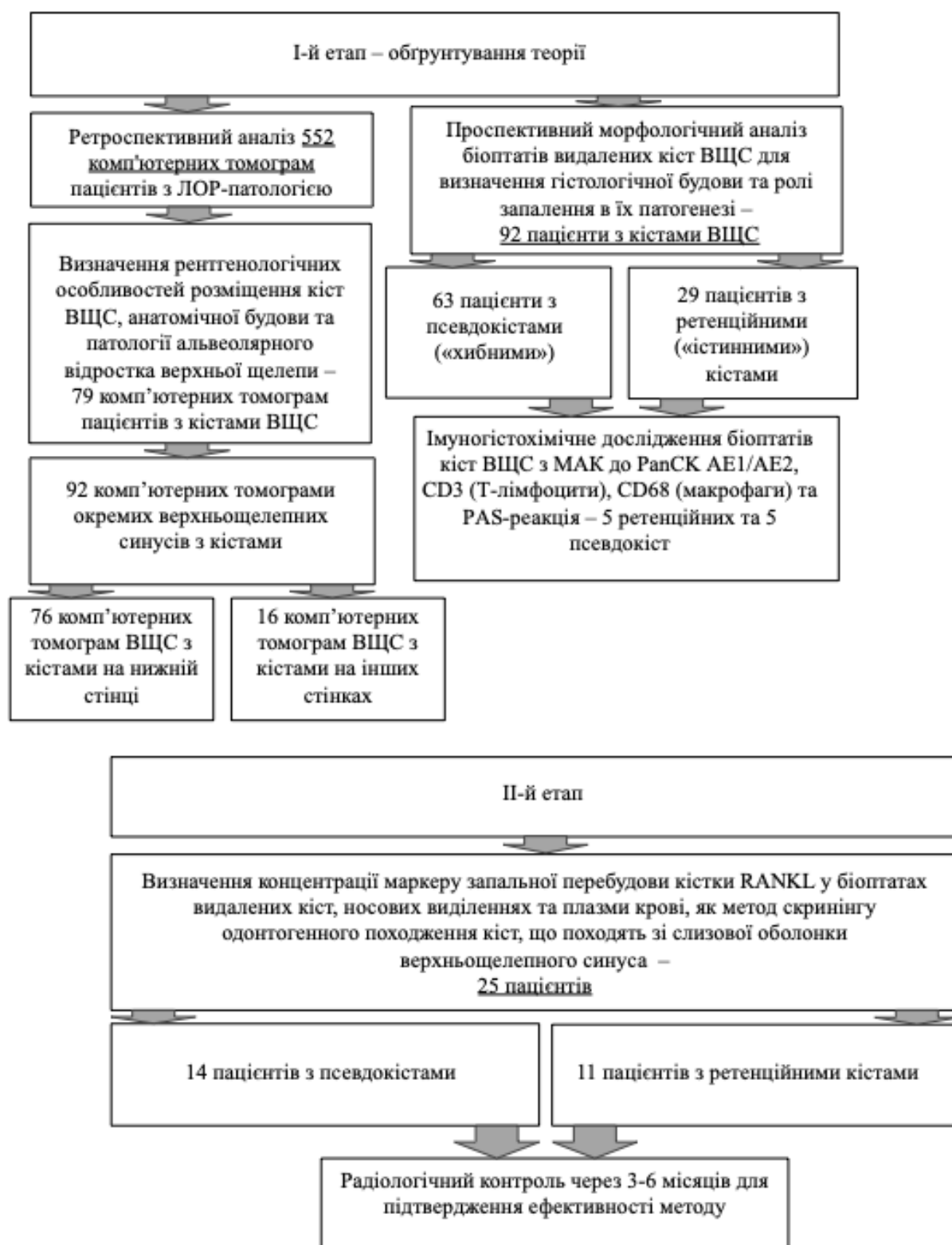


Рис. 2.1. Дизайн дослідження.

Дослідження проводилось у 2 етапи:

На I етапі для підтвердження гіпотези про важливість запального процесу в генезі кіст ВЩС було проведено:

1. Аналіз комп'ютерних томограм пацієнтів з кістами ВЩС, для встановлення взаємозв'язку кістозних утворень з патологією 14, 15, 16, 17 або/та 24, 25, 26, 27 зубів на стороні ураження.

2. Морфологічне, гістохімічне та імуногістохімічне дослідження біоптатів видалених під час оперативного втручання кіст для ідентифікації їх за типом кістозного утворення та виявлення особливостей прояву в них запального процесу.

На II етапі були проведені клінічні дослідження з визначенням у таких пацієнтів, шляхом застосування імуноферментного методу, рівня білку-маркеру запальної перебудови кістки RANKL у назальних виділеннях, плазмі крові та біоптаті видалених кіст, з метою виявлення їх кореляції з патологією зубів верхньої щелепи та визначення тактика післяопераційного ведення цих пацієнтів.

2.2. Загальна характеристика пацієнтів

У процесі виконання роботи здійснено ретроспективний аналіз даних КТ обстеження 552 пацієнтів направлених оториноларингологом чи стоматологом для верифікації чи виключення патології приносових синусів та аналіз результатів проспективного дослідження 117 хворих з кістами ВЩС.

Критерії включення пацієнта в дослідження:

- Наявність кісти ВЩС яка підтверджена радіологічним методом дослідження;
- Вік старше 18 років;
- Отримана згода на виконання всіх процедур із запланованого дослідження.

Критеріями невключення пацієнта були:

- Вік молодше 18 років;
 - Супутня патологія, яка могла вплинути на результати дослідження (захворювання кісткової тканини, онкологічні захворювання);
 - Відмова брати участь у дослідженні або підписувати інформовану згоду;
 - Наявність інших доброякісних чи злоякісних об'ємних утворень ВЩС.
- Критеріями виключення з дослідження були:
- Відмова продовжувати участь у дослідженні;
 - Виникнення у пацієнтів гострих запальних захворювань верхніх дихальних шляхів у процесі дослідження.

Необхідні архівні дані для включення в ретроспективне дослідження:

- Наявні дані передопераційних лабораторних та радіологічних досліджень;
- Наявність передопераційної комп'ютерної томографії належної якості з візуалізацією всіх стінок пазухи.

Ретроспективно було проаналізовано 522 комп'ютерних томограм пацієнтів з отоларингологічною патологією, направлених на обстеження лікарем-отоларингологом або лікарем-стоматологом. Вік обстежених пацієнтів – від 18 до 74 років (середнє значення – $36,75 \pm 11,80$ р), серед яких жінок було 247 (44,7%), чоловіків – 305 (55,3%). З них 208 (37,7%) пацієнтів мали гострий риносинусит, 101 (18,3%) – ХРС, в тому числі з назальним поліпозом, 12 (2,2%) – грибкові утворення ВЩС та 108 (19,6%) – кісти верхньощелепного синусу. У 123 (22,2%) пацієнтів не було виявлено патологічних змін у ВЩС. Для подальшого аналізу було відібрано 79 пацієнтів з одиночними кістами ВЩС віком від 21 до 59 років (середній вік $33 \pm 10,3$ роки), чоловіків було 43 (54,4%), жінок – 36 (45,6%). Враховуючи, що 13 з них мали двосторонній процес, то ми оцінили 92 окремі ВЩС. Для визначення особливостей анатомічної будови верхньої щелепи та взаєморозташування коренів 14, 15, 16, 17 чи 24, 25, 26, 27 зубів з нижньою стінкою всі випадки було розподілено на групи: група I включала 76 (82,6%) синусів з кістами на нижній стінці, група II – 16 (17,4%)

синусів з кістами на інших стінках: у 3 випадках (3,3%) вони розташовувалися на верхній стінці пазухи, у 4 випадках (4,3%) – на медіальній стінці, у 9 випадках (9,8%) – на передній стінці.

Морфологічний аналіз біоптатів кіст було проведено у проспективно обстежених 92 пацієнтів, після проведеної ендоскопічної ендоназальної верхньощелепної синусотомії з підтвердженням діагнозом кіст ВЩС. Розподілення на групи проводилось за результатами гістологічного дослідження та класифікації кіст на істинні (ретенційні) та псевдокісти (лімфангіоектатичні). Характеристика пацієнтів за віком та статтю в залежності від типу кісти представлена в табл. 2.2.1.

Таблиця 2.2.1

Розподіл пацієнтів на групи за віком, статтю та результатами морфологічного дослідження кіст

Групи дослідження	Кількість пацієнтів n (%)	Вік	Стать	
		M±m	Жінки, n (%)	Чоловіки, n (%)
I (ретенційні кісти)	29 (31,5%)	36,79±10,69	16 (55,2)	13 (44,8)
II (псевдокісти)	63 (68,5%)	36,73±12,47	35 (55,6)	28 (44,4)
Всього	92 (100%)	36,75±11,80	51 (55,4)	41 (44,6)
p-value		>0,05	>0,05	

Із цієї вибірки, для поглибленого вивчення і виявлення особливостей запального процесу у тканині кістозних утворень ВЩС сформовано 2 групи пацієнтів: до 1-ї – ввійшли 5 осіб з ретенційною кістою а до 2-ї – 5 пацієнтів з псевдокістою. Їх характеристика представлена в табл. 2.2.2.

Таблиця 2.2.2

Характеристика пацієнтів по групах за статтю та віком

Групи дослідження	Кількість пацієнтів n (%)	Вік	Стать	
		M±m	Жінки, n (%)	Чоловіки, n (%)
I (ретенційні кісти)	5 (50%)	34,62±13,14	3(30%)	2(20%)
II (псевдокісти)	5 (50%)	36,09±11,57	3(30%)	2 (20%)
Всього	10 (100%)	35,72±11,89	6 (60%)	4 (40%)
p-value		>0,05	>0,05	

У II етапі дослідження взяли участь 25 пацієнтів віком від 20 до 65 років (середній вік $31 \pm 12,2$ рік), 14 чоловіків та 11 жінок, яким було проведено гістологічний аналіз видалених під час ендоскопічної синусотомії кіст, імуноферментний аналіз носових виділень, плазми крові та гомогенатів кіст з антитілами до RANKL, та комп'ютерну томографію приносових синусів до та через 3-6 місяців після оперативного втручання. Для цього етапу дослідження додатковим методом невключення пацієнта в дослідження були КТ-ознаки резорбції кісток лицевого черепа не пов'язаної з патологією синусів або наявність впродовж останніх 6 місяців переломів кісток.

Пацієнти були розподілені на групи, як і на попередньому етапі, у відповідності до гістологічної структури кіст: ретенційні та псевдокісти. Характеристика пацієнтів за віком та статтю по групах наведена у табл. 2.2.2.

Таблиця 2.2.2

Розподіл пацієнтів на групи за типом кісти, віком та статтю, для імуноферментних досліджень з антигеном до RANKL

Групи пацієнтів	Кількість пацієнтів (n)	Середній вік (M±m)	Стать	
			Жінки (n)	Чоловіки (n)
Пацієнти ретенційними кістами 3	11	36±4,1	4	7
Пацієнти псевдокістами 3	14	33±2,7	7	7
p-value		>0,05	>0,05	

Для статистичного аналізу залежності рівнів RANKL від можливої одонтогенності кістозного процесу у ВІЩС, вищезазначені пацієнти були перерозподілені теж на 2 групи за критерієм наявності рентгенологічних ознак патології зубів та прилеглої до кісти кістки верхньої щелепи (табл. 2.2.3).

Таблиця 2.2.3

Розподіл пацієнтів на групи за віком та статтю на підставі наявності ознак запальної патології зубів верхньої щелепи

Групи пацієнтів	Кількість пацієнтів (n)	Середній вік (M±m)	Стать	
			Жінки (n)	Чоловіки (n)
Пацієнти ознаками запальної патології зубів верхньої щелепи 3	8	39±4,8	3	5
Пацієнти без ознак запальної патології зубів верхньої щелепи	17	32±4,3	8	9
p-value		>0,05	>0,05	

2.3. Методи дослідження.

2.3.1. Загальноклінічні методи дослідження.

Для визначення соматичного стану пацієнтів, що приймали участь у дослідженні, усім проводились загальноклінічні лабораторні та інструментальні методи дослідження. Передопераційна підготовка включала проведення загального аналізу крові, загального аналізу сечі, коагулограма, біохімічного аналізу крові з визначенням рівня креатиніну, сечовини, аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, білірубіну, загального білку, глюкози натще, аналізу для виявлення антигенів гепатитів В та С. Також виконувалось визначення групи крові та резус-фактору. З інструментальних методів проводилась електрокардіографія та рентгенографія органів грудної порожнини. Окрім цього, всі пацієнти були консультовані, за необхідності, іншими спеціалістами з метою виключення супутньої патології.

Отоларингологічне обстеження складалося із з'ясування скарг пацієнта, збору анамнезу, фарингоскопію, ото- та ларингоскопію і пряму та ендоскопічну риноскопію.

Для ендориноскопії використовувався ендоскоп фірми «KARL STORZ» з оптикою діаметром 4 мм та 2,7 мм та кутами огляду 0° та 30°. Перед дослідженням проводили місцеву анестезію розчином лідокаїну гідрохлориду 10% та анемізацію слизової оболонки носової порожнини. Під час огляду оцінювали стан слизової оболонки, наявність виділень, будову перегородки та носових раковин, стан остіомеатального комплексу.

2.3.2. Радіологічні методи дослідження.

Комп'ютерна томографія (КТ) проводилась на томографі NewTom GO, Італія, трубка: "CANON/TOSHIBA D-067SB" № 0D14854-J4241A3, діапазон вимірів 155-172 мГр/см $\pm$ 10%, похибка $\pm$ 4,24%. Аналіз томограм проводився за допомогою програмного забезпечення Weasis DICOM medical viewer v. 4.5.1.

Оцінці підлягали повнота відображення синусів – адекватна візуалізація ОМК та нижньої стінки ВЩС, стан слизової оболонки – наявність ущільнень та об'ємних утворень, наявність рідкого вмісту у синусі, стан носової переділки, наявність утворень в інших приносових синусах.

Враховуючи, що кісти ВЩС мають неправильну округлу форму вимірювався найдовший діаметр в площині з найбільшою площею і два перпендикулярні до нього діаметри з метою визначення об'єму утворення.

З метою визначення антропометричних особливостей будови верхньої щелепи та розташування кореневої системи верхнього зубного ряду проводилось вимірювання товщини кісткової стінки над коренями 14, 15, 16, 17 або 24, 25, 26, 27 зуба на стороні ураженої пазухи. Також оцінювалась наявність та ступінь виступання коренів цих зубів в порожнину ВЩС. Окрім особливостей будови оцінювався стан зубів: наявність каріозного ураження, глибина ураження, санованість каріозних порожнин та факт вторинної адентії в зоні інтересу.

Всі вимірювання виконувались за допомогою стандартного інструменту – лінійка в програмі Weasis DICOM medical viewer та порівнювались в міліметрах (мм).

2.3.3. Патоморфологічні методи дослідження.

Отриманий під час ендоскопічної гайморотомії матеріал видалених кіст (біоптат) фіксували в 10%-му розчині нейтрального забуференого формаліну (рН 7,4) протягом 24-36 годин. Після фіксування матеріалу проводили стандартну

проводку в апараті Excelsior AS (Thermo Fisher Scientific, Велика Британія), потім заливали в парафін на апараті HistoStar тієї ж фірми – Thermo Fisher Scientific, Велика Британія. З отриманих парафінових блоків на ротаційному мікротомі HM 325 (ThermoShandon, Велика Британія) виготовляли серійні гістологічні зрізи товщиною 2-3 мкм, які потім забарвлювали гематоксиліном і еозином, а для встановлення секреторної функції – проводили PAS-реакцію [96, 132].

Мікроскопічне дослідження та наступне фотоархівування виконували із використанням світлооптичного мікроскопу “ZEISS” (Німеччина) з системою обробки результатів “Axio Imager. A2” при збільшенні об’єктивів у 5, 10, 20, 40 разів, біокулярної насадки у 1,5 рази та окуляру – у 10 разів з камерами ERc 5s.

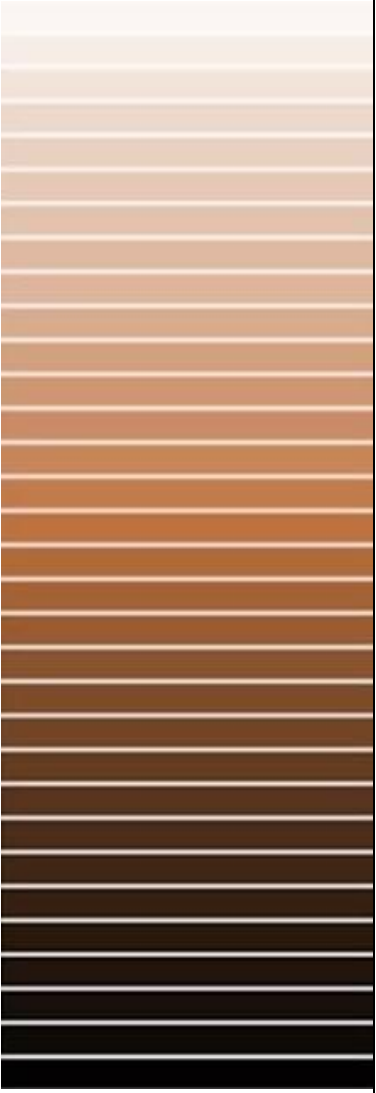
Для встановлення особливостей етіопатогенезу кістоутворення, з метою виявлення морфологічних ознак запальної реакції визначали клітинний склад запального інфільтрату, імуногістохімічні маркери запалення та фенотипування клітин: мишачих моноклональних антитіл (МАК) до CD68 (макрофаги, Clone KP-1, Master Diagnostica, Spain), МАК до загального цитокератину (PanCK AE1/AE3, Clone Ab-1, Master Diagnostica, Spain) та кролячих МАК до CD3 (Т-лімфоцити, Clone SP7, Master Diagnostica, Spain).

Імуногістохімічне дослідження (ІГХД) виконували на адгезивних скельцях Super Frost Plus (“Menzel”, Німеччина). Використовували систему детекції Master Polymer Plus Detection (Peroxidase, хромоген ДАБ) (Master Diagnostica, Spain), для високотемпературної обробки епітопів антигенів цитратний буфер (pH 6,0), EDTA буфер (pH 8,0).

Оцінку експресії застосованих імуногістохімічних маркерів було проведено відповідно наявності та/або відсутності забарвлення клітин різного ступеня інтенсивності згідно візуально-аналогової шкали оцінки результатів ІГХД за D. J. Dabbs [27]. Інтенсивність експресії оцінювали від 0 – відсутня реакція, + – низька інтенсивність, ++ – помірна та +++ – «виражена» (табл. 2.3.3).

Таблиця 2.3.3

Шкала оцінки результатів ІГХД за D. J. Dabbs

Знакова система оцінки (+/ -)	Бальна система оцінки	Кольорова шкала інтенсивності забарвлення
«-»	0 балів	
«+»	1 бал	
«++»	2 бали	
«+++»	3 бали	

2.3.4. Методика імуноферментного аналізу.

Для проведення ІФА з антигенами до receptor activator of nuclear factor kappa-B (RANKL), перед оперативним втручанням здійснювали збір носових виділень та забір крові, а під час операції були взяті зразки тканини видалених кіст для їх подальшого гомогенізування і дослідження.

Збір носових виділень проводився за методикою Rasp et al. (1994) [93] в модифікації San Nicolo et al. (2019) [98]. Абсорбуюча вата ("Hartmann", Німеччина) конусоподібної форми довжиною 40 мм та в діаметрі близько 6 мм вводилась під контролем передньої риноскопії в середній носовий хід на 20 хвилин. Після цього було проведене її центрифугування з фільтруючою сіткою з прискоренням 3000 x об/хв при температурі 4 °C протягом 15 хвилин. Отримані зразки зберігалися при температурі мінус 20 °C до проведення ІФА. Забір крові проводився одноразовими системами, з подальшим центрифугуванням на швидкості 3000 об/хв впродовж 10 хвилин для відокремлення плазми.

Тканину оболонки видаленої кістки ВЩС зважували на електронних вагах SPU 123 («ОНАUS Corporation» Китай), переносили у пластикову пробірку об'ємом 2,0 мл та додавали фосфатний буфер («Sigma», США) у співвідношенні 1:10. Гомогенізацію тканини проводили шляхом інтенсивного струшування, з використанням металевих кульок, на апараті TissueLyser II («QIAGEN», Німеччина). Після гомогенізації, суспензію центрифугували при 10 000 об/хв впродовж 10 хв при 4 °C. Надосадову рідину відбирали та заморожували при мінус 80 °C для подальшого проведення біохімічного та імуноферментного дослідження. Концентрацію білків у розчині для подальшого перерахунку результатів імуноферментного аналізу проводили за методом Бредфорда (Bradford, 1976) [19]. Його суть полягає в зміні поглинальної здатності світла комплексами барвника кумасі з білками в порівнянні з його чистою формою, що дозволяє кількісно визначити вміст білку.

Для детекції використовувався колометричний метод з чутливістю < 10 пг/мл та значеннями 78 – 5000 пг/мл людського TNFSF11 (RANKL) – набір для імуноферментного аналізу (“Abcam”, Велика Британія) [47].

Методика ІФА складалась з таких етапів: додавання 100 мкл зразка у відповідні лунки та інкубування при температурі 37 °C 90 хвилин, очищення палетки з подальшим додаванням 100 мкл біотинільованого антитіла з інкубуванням при 37 °C 60 хвилин, потім палетку тричі промивали протягом 1 хвилини з 300 мкл 0.01M PBS, після цього додавали 100 мкл робочого розчину ABC та інкубували при 37 °C 30 хвилин, повторно промивали з 300 мкл 0.01M PBS п'ять разів по 1-2 хвилини, додавали 90 мкл приготовленого TMB Color Developing Agent та інкубували при кімнатній температурі в темряві 20 хвилин, додавали 100 мкл TMB стоп-розчину та зчитували результати на 450 нм протягом 30 хвилин.

2.3.5. Статистичні методи дослідження.

Статистична обробка даних проводилась за допомогою ліцензійного програмного забезпечення StatPlus v 8.0.4.0, STATISTICA v.12.6 та пакету інструментів аналізу Microsoft Office Excel 2019. Для опису кількісних даних використовувались середнє арифметичне (M), стандартну похибку (m), медіану (Me) та середнє квадратичне відхилення (δ). Для якісних даних була представлена як абсолютна так і відносна величина, для якої був розрахований довірчий інтервал (ДІ) прийнятий за 95% з рівнем значущості 0,05.

Для порівняння кількісних значень використовувався U-критерій Манна-Уїтні. Якісні дані порівнювалися за допомогою критерія Хі-квадрат Пірсона або точного критерія Фішера в залежності від величини вибірки. Кореляційний аналіз виконувався з використанням коефіцієнта кореляції Пірсона (r). Для всіх тестів статично значущою різницею вважалась $p < 0,05$.

2.4. Етичні аспекти проведеного дослідження.

Дослідження було виконано у відповідності до вимог Гельсінської декларації (2000), Конституції України (1996), Цивільного кодексу України (2006), «Основ законодавства України про охорону здоров'я» (1993), «Про лікарські засоби» (1996), «Про захист персональних даних» (2010); Наказу МОЗ України «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики» № 690, від 23.09.2009 р., (зі змінами №523, 12.07.2012; №304, 06.05.2014; №966, 18.12.2014; №639, 01.10.2015), Наказу МОЗ України «Порядок проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань» (у редакції наказу МОЗ України, № 523, від 12.07.2012).

У всіх пацієнтів була отримана письмова інформована згода, форма якої була затверджена на засіданні етичної комісії НУОЗ України імені П. Л. Шупика (протокол № 12 від 29.11.2021). Перед цим усім пацієнтам усно було роз'яснено суть дослідження, потенційні ризики та користь дослідження. Усі пацієнти могли вийти з дослідження на будь-якому етапі, отримавши при цьому необхідне медичну допомогу у повному обсязі. Була гарантована повна конфіденційність особистих даних пацієнтів при публікації результатів дослідження в наукових виданнях.

РОЗДІЛ 3. ВЛАСНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

3.1. Рентгенологічні особливості розміщення кістозних утворень верхньощелепного синусу та їх зв'язок із патологією альвеолярного відростка верхньої щелепи

Думки щодо факторів, які сприяють утворенню кіст ВЩС у авторів різняться, і жоден не виділяє єдиної чіткої причини їх виникнення. Відзначається роль інфекційних агентів, хронічного запалення, алергії та інші, а також анатомічної будови пазухи [11].

З метою уточнення особливостей анатомічної будови нижньої стінки ВЩС та її розташування по відношенню до верхнього зубного ряду ми провели аналіз КТ пацієнтів з кістами ВЩС в залежності від локалізації їх прикріплення у пазусі.

За результатами ретроспективного аналізу 552 рентгенограм КТ обстеження пацієнтів, у 108 (19,5%) випадках були виявлені кісти ВЩС, з яких 17 мали двосторонній процес і у 29 випадках – по 2 і більше кіст в одній пазусі.

Для подальшого дослідження були відібрані 79 КТ пацієнтів з одиночними кістами ВЩС, а так як 13 з них мали двосторонній процес, подальшому аналізу підлягали КТ 92 окремих ВЩС. Основна група включала ті ВЩС, у яких кісти розміщувалися на нижній стінці синусу – 76 (82,6%), група порівняння включала 16 (17,4%) синусів, кісти в яких знаходились на інших стінках: у 3 випадках (3,3%) – на верхній стінці пазухи, у 4 випадках (4,3%) – на медіальній стінці, у 9 випадках (9,8%) – на передній стінці (Рис. 3.1).

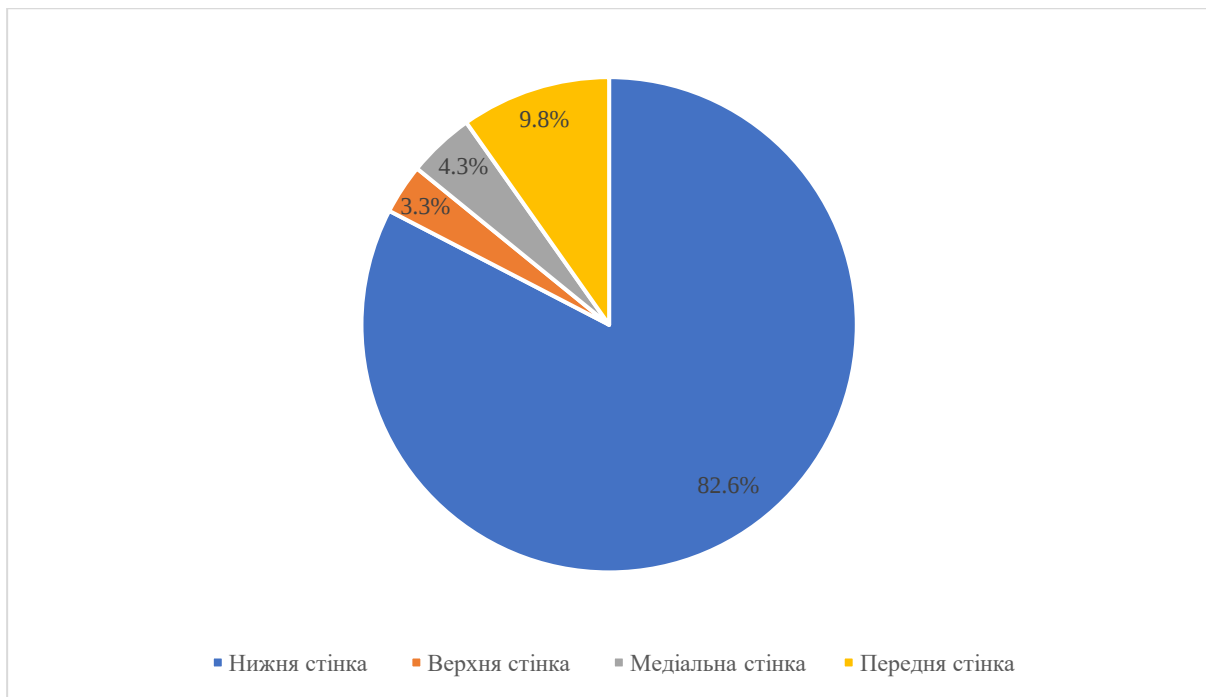


Рис. 3.1. Розташування кіст верхньощелепного синусу у відношенні до її стінок.

Переважаючого розміщення кіст на нижній стінці ВЩС вказує на можливий вплив патології зубів, які розміщені в зоні проекції нижньої стінки ВЩС, зокрема альвеолярного заглиблення – це премоляри та 1-й та 2-й моляр, тобто 14, 15, 16, 17 або 24, 25, 26, 27 зуби верхнього ряду, які можна назвати «проекційними». Для подальшого статистичного аналізу усі пацієнти були розподілені в залежності наявності чи відсутності каріозного ураження та від його глибини: відсутність дентальної патології; поверховий карієс, що не поширюється на пульпу та періодонт зуба; карієс з поширенням процесу на пульпову камеру, наявність періапикальних кіст, періодонтит; зуби із пломбованими кореневими каналами; вторинна адентія. Результати аналізу стану «проекційних» зубів, у пацієнтів з кістами ВЩС залежно від їх локалізації на стінках пазухи, подані в табл.3.1.1.

Особливості ураження «проекційних» зубів верхньої щелепи в залежності від розташування кіст у ВЩС

Критерії патології «проекційних» зубів верхньої щелепи	К-сть пацієнтів N (%)	Локалізація кіст у ВЩС		p-value (I-II) точний тест Фішера
		Нижня стінка (Група 1)	На інших стінках (Група 2)	
Відсутність дентальної патології	47 (51,1%)	35 (38%)	12 (13,1%)	>0,05
Поверховий карієс, що не поширюється на пульпу та періодонт зуба	14 (15,2%)	10 (10,9%)	4 (4,3%)	>0,05
Карієс з поширенням процесу на пульпу зуба, періапикальні кісти, періодонтит.	15 (16,3%)	15 (16,3%)	0 (95%ДІ [0% – 19.4%])	<0,05
Зуби із пломбованими кореневими каналами	11 (12%)	11 (12%)	0 (95%ДІ [0% – 19.4%])	>0,05
Вторинна адентія	5 (5,4%)	5 (5,4%)	0 (95%ДІ [0% – 19.4%])	>0,05
Всього	92 (100%)	76 (82,6%)	16 (17,4%)	

Як видно із табл. 3.1.1, у 31 (33,7%) випадках виявлені кісти були розцінені нами як одонтогенні, у інших 61 (66,3%) – вони мали інший генез. До одонтогенних кіст ми віднесли пацієнтів у котрих виявлено глибокий карієс з поширенням процесу на пульпу зуба, наявність періапикальних кіст, періодонтиту, а також пацієнтів із пломбованими каналами коренів зубів та вторинною адентією, оскільки вони свідчать про перенесений хворим патологічний процес. До кіст неодонтогенного походження віднесені всі випадки кістозних утворень в синусах

без рентгенологічних ознак патології зубів або з поверхневим карієсом, що не поширювався на періодонт чи пульпу зуба.

У 33,7% випадків кіста була асоційована з ураженням глибоких структур «проекційних» зубів – премолярів та першого і другого моляру верхньої щелепи. Всі вищезазначені ураження глибоких структур зуба викликають запалення, яке може поширюватися на кістку альвеолярного відростка верхньої щелепи та мембрану Шнайдера, провокуючи утворення одонтогенних кіст. Необхідно зазначити, що ми розглядаємо поняття одонтогенний процес в контексті причини виникнення кісти від запалення зуба, який в даному випадку виступає як ініціюючий фактор, тоді як в літературі термін «одонтогенний» використовується для визначення кіст, які походять безпосередньо з тканин зуба [118].

У нашому дослідженні випадків повного блокування співусть ВЩС не було, проте частина пацієнтів мала його обмежену прохідність. Співвідношення пацієнтів з патологією зубного ряду та станом співусть ВЩС наведено у табл. 3.1.2.

Таблиця 3.1.2

Стан співусть верхньощелепного синусу в залежності від ураження
верхнього зубного ряду у пацієнтів з кістами ВЩС

Критерії патології «проекційних» зубів верхньої щелепи	К-сть пацієнтів N (%)	Стан співусть ВЩС		p-value (2-3) точний тест Фішера
		Прохідне	Обмежено прохідне	
Відсутність дентальної патології	47 (51,1%)	38 (41,3%)	9 (9,8%)	>0,05
Поверховий карієс, що не поширюється на пульпу та періодонт зуба	14 (15,2%)	11 (12%)	3 (3,2%)	>0,05

Карієс з поширенням процесу на пульпу зуба, періапікальні кісти, періодонтит.	15 (16,3%)	14 (15,2%)	1 (1,1%)	>0,05
Зуби із пломбованими кореневими каналами	11 (12%)	11 (12%)	0 (0% 95%ДІ [0% – 22.8%])	<0,05
Вторинна адентія	5 (5,4%)	5(5,4%)	0 (0% 95%ДІ [0% – 22.8%])	>0,05
Всього	92 (100%)	79 (85,9%)	13 (14,1%)	

Як показано у таблиці 3.1.2 співустя ВЩС у всіх обстежених пацієнтів було вільним, лише у 13 (14,1%) випадках виявлена обмежена його прохідність. Частковий блок співустя спостерігався достовірно частіше у групі пацієнтів з кістами неодонтогенного походження – 12 (19,7%), тоді як при одонтогенних кістах – лише у 1 (3,2%) пацієнта ($p < 0,05$).

Для з'ясування ролі окремих факторів, що можуть сприяти виникненню одонтогенних кіст ВЩС, ми дослідили частоту випинання верхівок коренів зубів у просвіт синуса пацієнтів з цією патологією та товщину кістки між верхівкою проекційних зубів та мембраною Шнайдера по групах.

Аналіз анатомічних особливостей розміщення верхівки коренів «проекційних» зубів у досліджуваних синусах в залежності від походження кісти наведено в табл. 3.1.3.

Таблиця 3.1.3

Результати дослідження частоти випинання проекційних зубів залежно від розміщення кіст у ВЩС

Групи пацієнтів	Випинання коренів зубів у ВЩС			
	Не випинає, n (%)	Випинає до 2 мм, n (%)	Випинає на 2 мм і більше n (%)	Всього n (%)
Група 1	44 (57,9%)	21 (27,6%)	11 (14,5%)	76 (100%)
Група 2	13 (81,3%)	2 (12,5%)	1 (6,2%)	16 (100%)
Всього	57 (61,9%)	23 (25%)	12 (13,1%)	92 (100%)
p-value	p<0,05	p<0,05	p<0,05	

Як видно з табл. 3.1.3, частота виступання коренів окремих зубів у пазуху у пацієнтів основної групи, у котрих кісти розміщені на нижній стінці ВЩС, достовірно вища, ніж у групі порівняння – з розміщенням кіст на інших стінках.

Результати вимірювання товщини кістки між верхівкою коренів «проекційних» зубів та мембраною Шнайдера представлені в табл. 3.1.4.

Таблиця 3.1.4

Глибина залягання «проекційних» до альвеолярного заглиблення зубів, залежно від генезу кістозних утворень у ВЩС

Групи пацієнтів	Товщина кістки над коренем «проекційних» зубів та мембраною Шнейдера *				Всього M ± m, (мм)
	Премоляр 1 M ± m, (мм)	Премоляр 2 M ± m, (мм)	Моляр 1 M ± m, (мм)	Моляр 2 M ± m, (мм)	
Група 1, (n – 76)	3,6±1,45	1,6±0,87	1,2±0,59	1,0±0,81	1,9±0,92
Група 2, (n -16)	5,4±1,23	3,7±0,79	2,3±1,17	2,1±0,98	3,4±1,09
Всього, (n=92)	3,9±1,54	2,3±1,08	1,6±0,96	1,3±1,12	2,2±0,97
p-value	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05

* – при вторинній адентії товщина кістки прийнята за 0

Дані наведені в табл. 3.1.4 свідчать, що найменша товщина кістки в обох досліджуваних групах зафіксована над першим та другим молярами, у той час як найбільша товщина виявилася над першим премоларом. Варто відзначити, що середня сумарна товщина кістки над чотирма «проекційними» зубами у пацієнтів основної групи з кістами на нижній стінці синуса, виявилася значущо меншою, ніж у пацієнтів з кістами, прикріпленими до інших стінок пазухи (контрольна група). Відповідні значення складають $1,9 \pm 0,92$ та $3,4 \pm 1,09$ ($p < 0,05$).

З огляду на те, що карієс зубів це інфекційне захворювання, яке, при несвоєчасному лікуванні, уражає глибокі структури зуба та його навколишні тканини, вищезазначені анатомічні особливості можуть сприяти поширенню запалення на мукоперіост ВЩС.

На підставі виявленої патології зубів, яка може бути причиною утворення кісти, пацієнти були перерозподілені на дві групи: група пацієнтів з наявністю причинного зуба (31 ВЩС) та група без патології зубів (61 ВЩС), яку можна розцінювати як причину виникнення кіст неодоногенного походження. Розміри кістозних утворень ВЩС, залежно від наявності патології «проекційних» зубів, як можливої одонтогенної причини їх виникнення, наведені в табл. 3.1.5.

Таблиця 3.1.5

Розміри кіст верхньощелепного синусу залежно від їх генезу

Групи пацієнтів	Кількість ВЩС n (%)	Діаметр виявлених кіст в мм	p-value
Група з патологією зубів	31 (33,7%)	$16,7 \pm 5,5$	<0,05
Група без патології зубів	61 (66,3%)	$20,1 \pm 8,4$	
Всього	92 (100%)	$18,9 \pm 7,5$	

Як видно із табл. 3.5, в групі пацієнтів з патологією зубів кісти за діаметром виявились меншими, у порівнянні з групою пацієнтів без такої патології, відповідно $16,7 \pm 5,5$ мм та $20,1 \pm 8,4$ мм ($p < 0,05$). Це, ймовірно, зумовлено тим, що кісти неодоногенного походження викликані тотальним хронічним запаленням слизової

оболонки синусу, в той час як при ураженні зубів виникає місцеве запалення в ділянці їх проекції.

Висновки до розділу

1. Серед пацієнтів, які були направлені оториноларингологом або стоматологом на КТ-обстеження для рентгенологічної верифікації патологічних процесів в порожнині носа, приноскових синусах та зубах верхньої щелепи, в 19,6% випадків виявляються кісти ВЩС, при цьому у 82,6% з них вони знаходяться у нижніх відділах.
2. У пацієнтів з кістозними утвореннями ВЩС, що локалізуються в альвеолярній бухті, у 34% випадків спостерігаються рентгенологічні ознаки патології зубів верхньої щелепи.
3. У пацієнтів з розташуванням кіст у нижніх відділах ВЩС, спостерігається суттєво частіше виступання коренів молярів та премолярів в порожнину пазухи (42,1%) та тонший шар кістки над ними, у порівнянні з тими де кісти локалізуються в інших ділянках ВЩС (18,7%).
4. Середня товщина кістки над «проекційними» зубами у пацієнтів, у яких кісти розташовані на нижній стінці синуса, є достовірно меншою, ніж у пацієнтів з кістами, прикріпленими до інших стінок пазухи і відповідно становили $1,9 \pm 0,92$ мм та $3,4 \pm 1,09$ мм ($p < 0,05$).

Результати, представлені в даному розділі, були висвітлені в наступних публікаціях:

1. Shkorbotun VO, Nachesa YS, Shkorbotun YV. Radiological features of the location of cystic formations in the maxillary sinus and their relationship with alveolar bone pathology of the upper jaw. Clin. and prev. med. [Internet]. 2024Mar.15;(1):39-6. doi:10.31612/2616-4868.1.2024.05. (Skopus)

3.2. Морфологічні особливості кіст верхньощелепного синусу на основі дослідження окремих імуногістохімічних факторів запалення

В класифікаціях кіст, які походять зі слизової оболонки ВЩС, виділяють два основні типи: істинна, тобто ретенційна кіста, яка має внутрішню епітеліальну вистілку та пседокіста, тобто хибна або лімфангіоектатична, яка не має внутрішньої вистілки. З метою більш детального вивчення структури та особливостей будови і функцій слизової оболонки стінки кісти нами було проаналізовано біоптати кіст ВЩС 92 пацієнтів, яким було проведено ендоскопічну гайморотомію і видалення кіст.

Усіх пацієнтів у відповідності до морфологічної структури стінки синусу було поділено на дві групи. Група I включала 29 пацієнтів з ретенційними кістами, до групи II були віднесені 63 пацієнти з псевдокістами. Для оцінки морфологічної будови стінки та більш глибокого вивчення структури епітелію було виконано стандартне фарбування гематоксиліном та еозином, а для оцінки детальної структури епітелію ІГХД до загального цитокератину (PanCK AE1/AE3). Функція слизоутворення клітин епітелію оцінювалась за результатами PAS-реакції. Для оцінки вираженості запальної реакції – виконувалось ІГХД з МАК до CD3 (Т-лімфоцити) та МАК до CD68 (макрофаги).

При гістологічному дослідженні, стінка ретенційної кісти була представлена трьома шарами: середній шар сполучної тканини різного ступеню зрілості та товщини, оточений з обох боків циліндричним епітелієм (рис. 3.2.1).

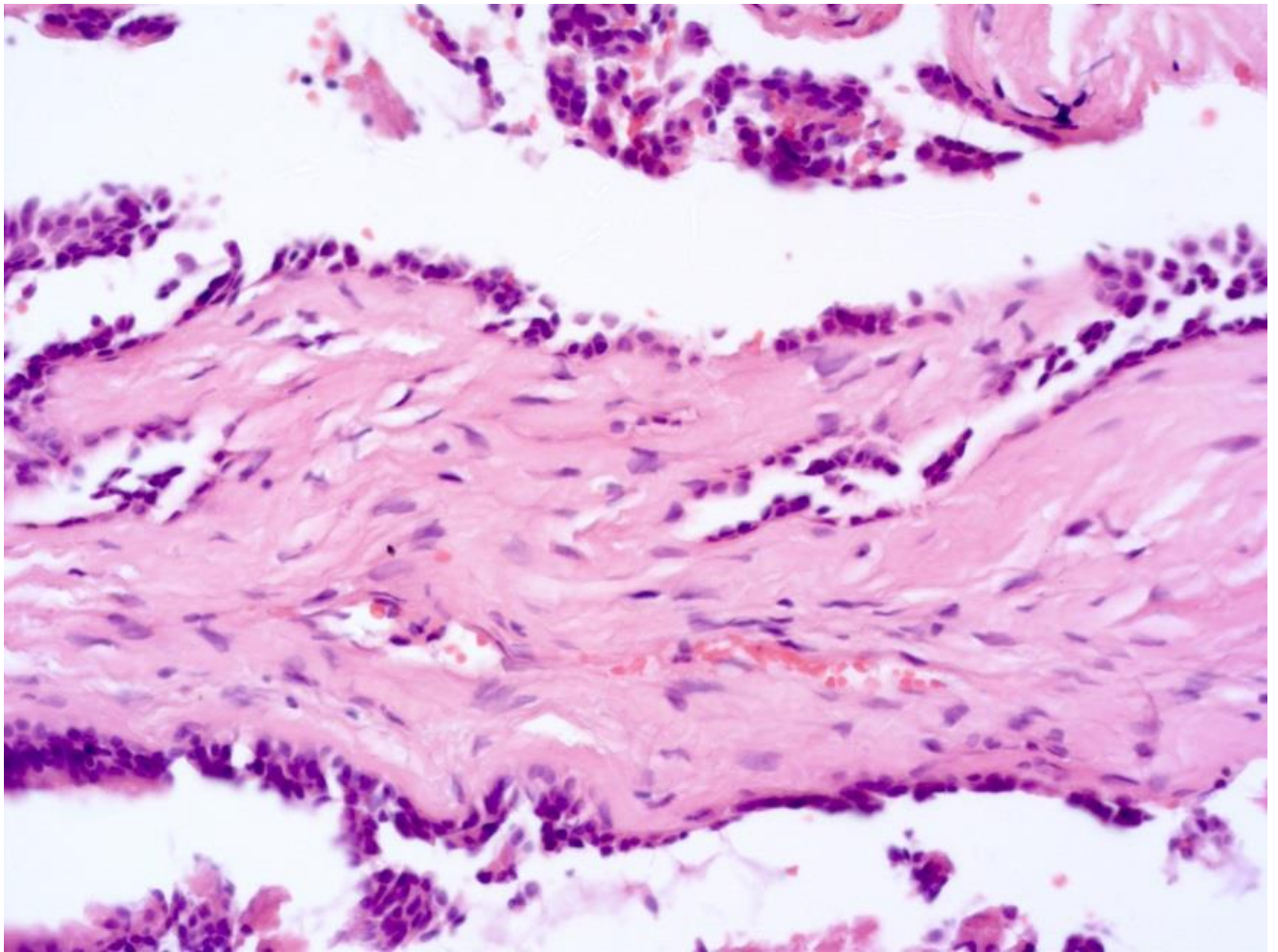


Рис. 3.2.1. Стінка ретенційної кісти, яка з обох боків вислана епітелієм, в товщі сполучна тканина різного ступеня зрілості, щілиноподібні судини. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. х200.

Стінка псевдокісти, вистелена епітелієм тільки із зовнішньої сторони сполучнотканинного шару різної товщини, який був щільно інфільтрований запальними клітинами (рис. 3.2.2).

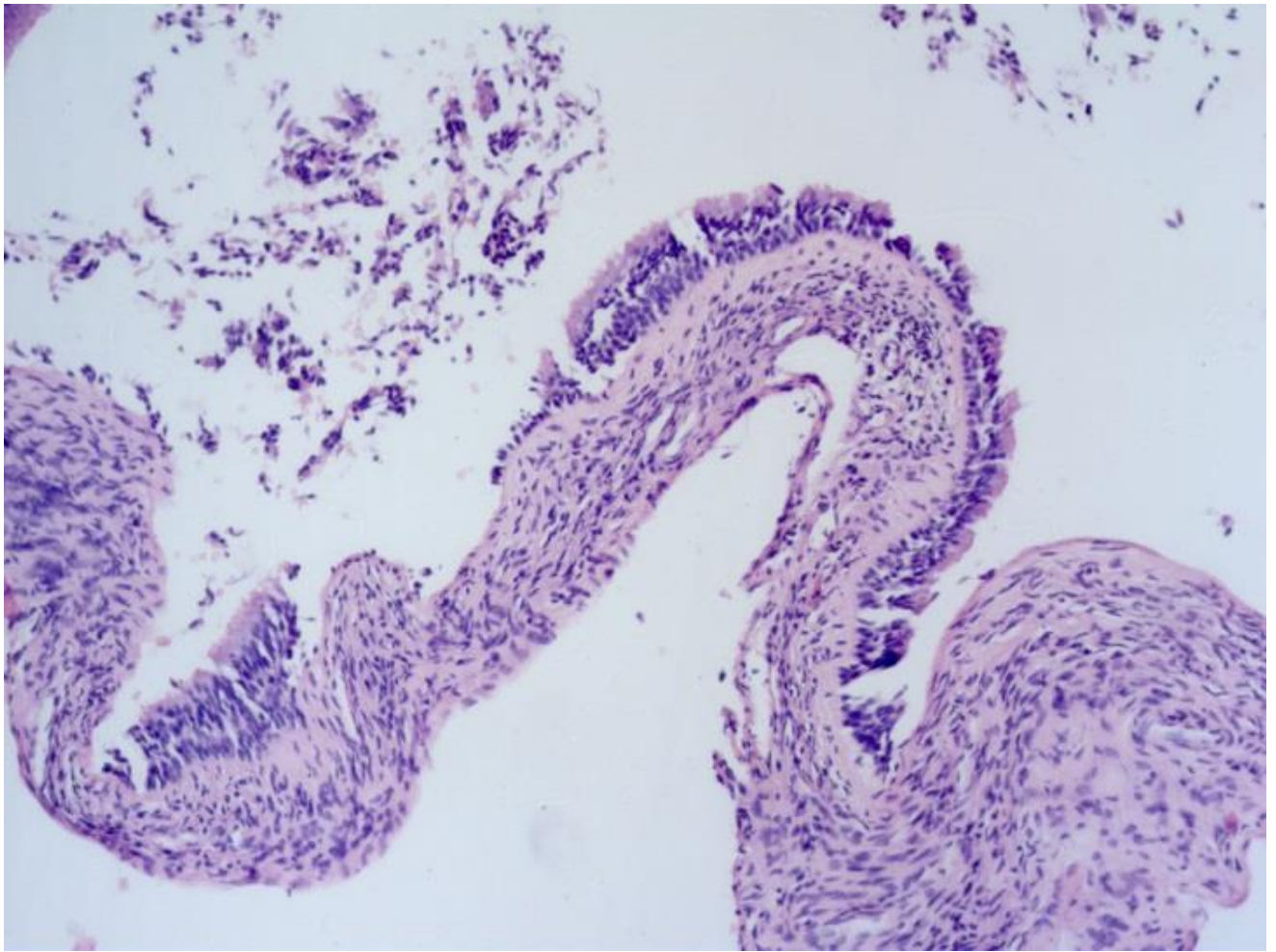


Рис. 3.2.2. Стінка псевдокісти вислана циліндричним епітелієм, зони десквамації епітелію, сполучна тканина зрізного ступеня зрілості, ділянки склерозу. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. х50.

Епітелій ретенційних кіст на окремих ділянках характеризувався різними проявами дегенеративних, компенсаторно-приспосувальних, метапластичних та атрофічних змін та частковою метаплазією з циліндричного в багат шаровий незроговілий. При цьому спостерігалось збереження функції слизоутворення, що було підтверджено PAS-реакцією (рис. 3.2.3, рис. 3.2.4).

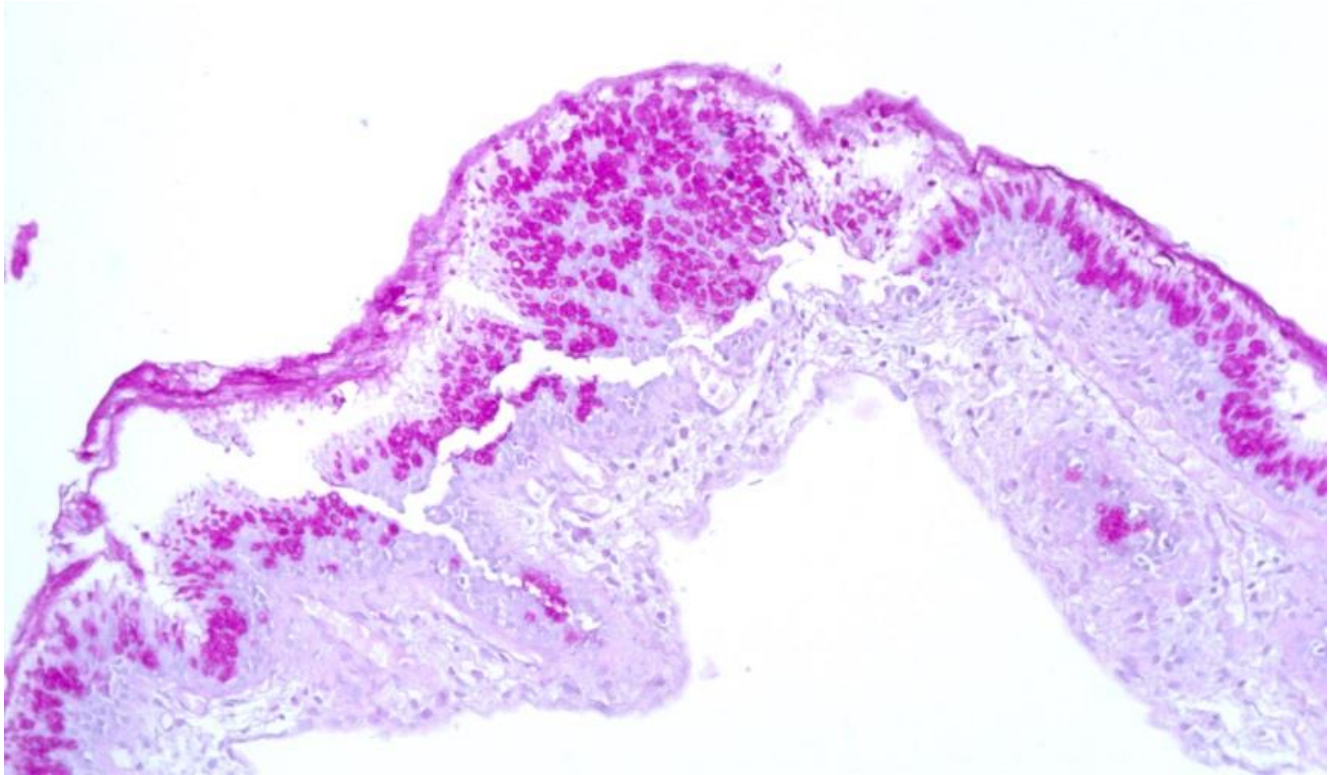


Рис. 3.2.3. Стінка ретенційної кісти, ділянки метаплазії епітелію в багатошаровий незроговілий епітелій, виражене слизоутворення збережене. PAS-реакція. Зб. x50.

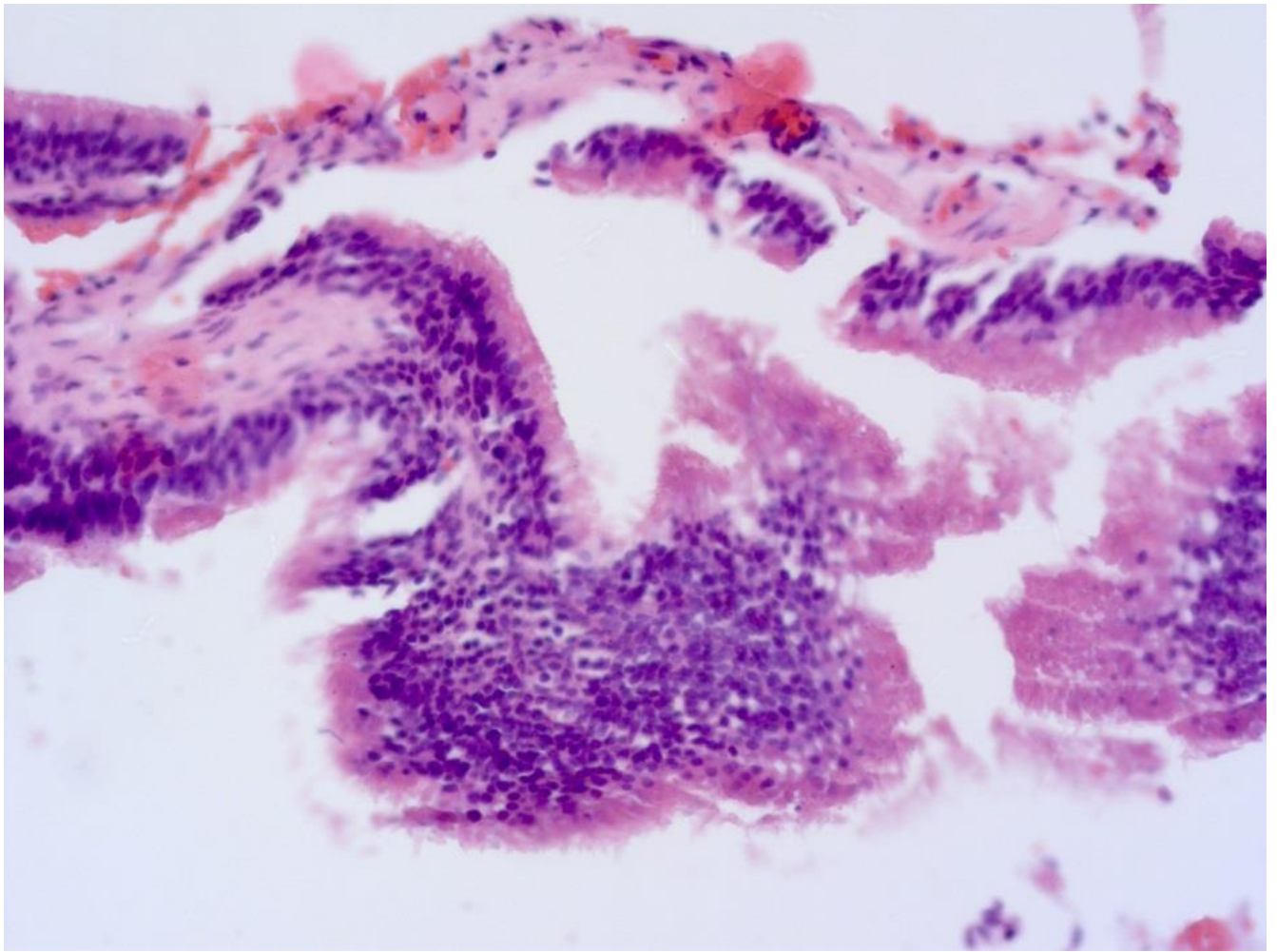


Рис. 3.2.4. Стінка ретенційної кісти, ділянки метаплазії епітелію в багатошаровий незроговілий епітелій, слизоутворення збережене. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. x200.

У псевдокістах при PAS-реакції у дегенеративно зміненому, частково десквамованому циліндричному епітелії, функцію слизоутворення була притаманна поодиноким клітинам (рис. 3.2.5, рис 3.2.6).

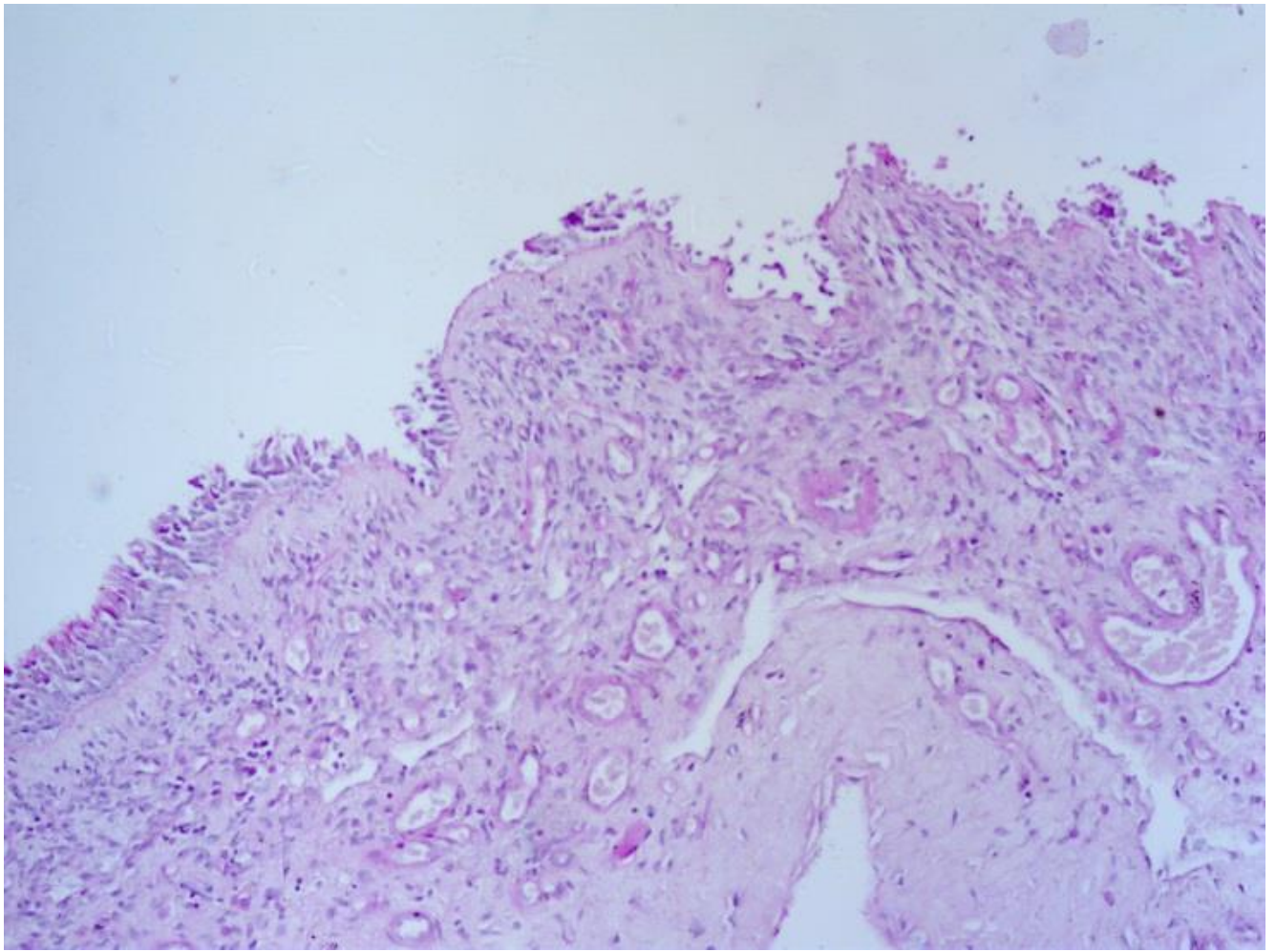


Рис. 3.2.5. Стінка псевдокісти з ділянками десквамації епітелію, розростання сполучної тканини різного ступеня зрілості, неоангіогенез, повнокрів'я судин. PAS-реакція. 3б. х50.

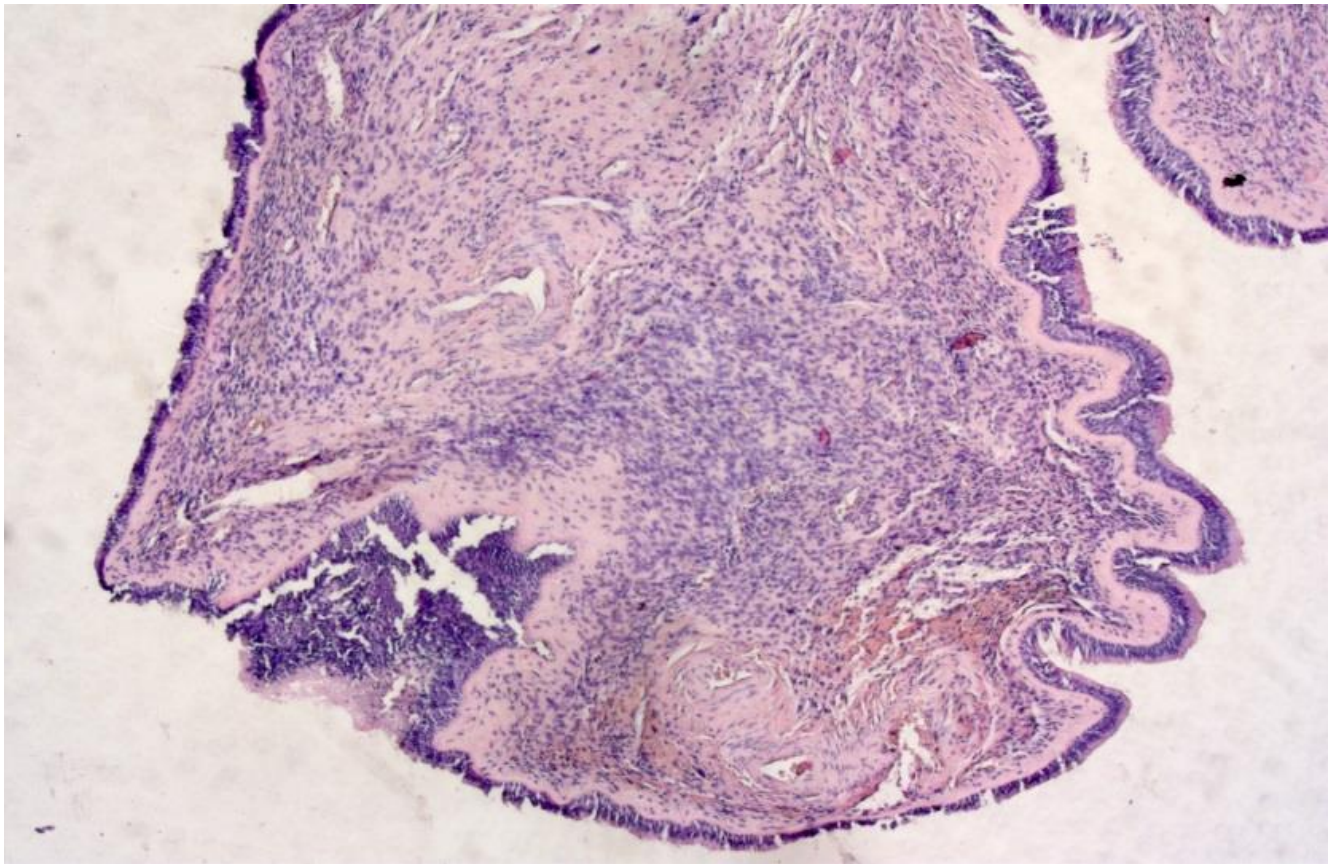


Рис. 3.2.6. Стінка псевдокісти з вогнищевою метаплазією епітелію, вираженою запальною клітинною інфільтрацією, ділянки склерозу стромы, склероз судин. Зabarвлення гематоксиліном та еозином. 3б. x50.

Нами було проведено ІГХД кістозної стінки з маркером загального цитокератину (PanCK AE1/AE3), яке виявило у псевдокістах нерівномірну позитивну експресію в стінці в одному шарі епітелію, що свідчить про вплив запальних факторів (рис. 3.2.7).

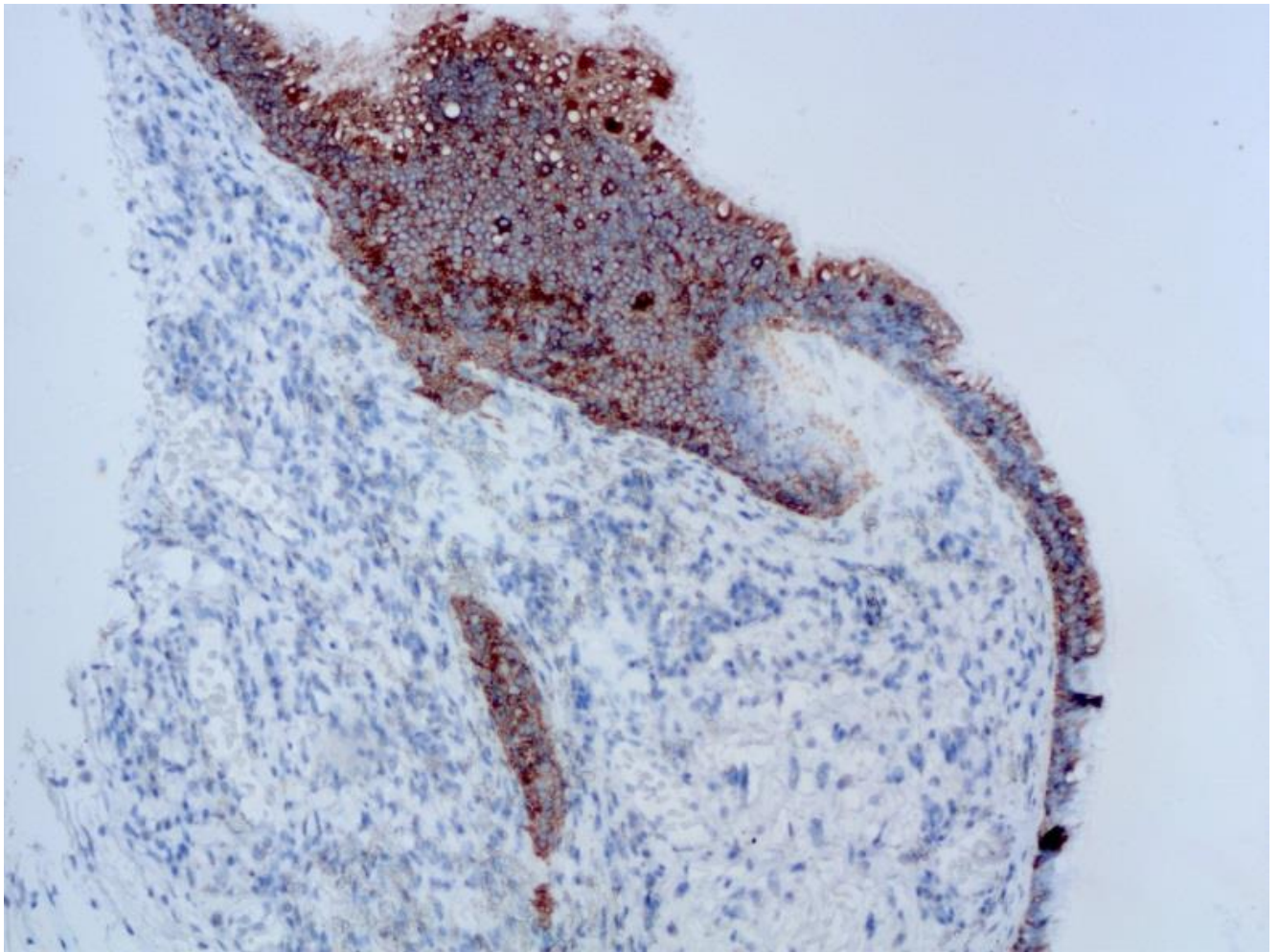


Рис. 3.2.7. Нерівномірна в частині клітин позитивна експресія в епітелію стінки псевдокісти, в зонах метаплазії. ІГХД до PanCK AE1/AE3. 3б. x100.

В ретенційних кістах спостерігалась позитивна експресія маркеру загального цитокератину в двох шарах стінки кісти (рис. 3.2.8).

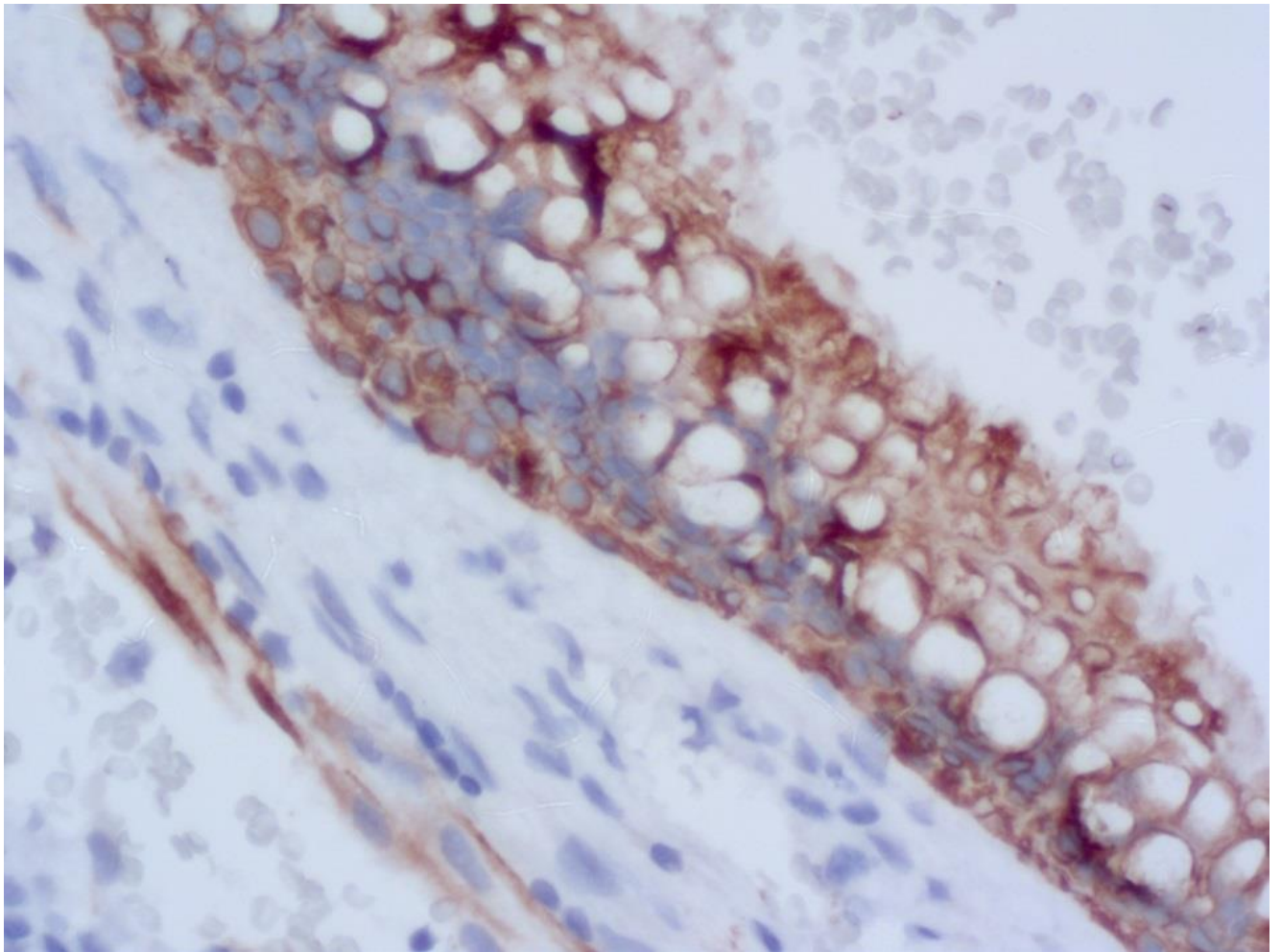


Рис. 3.2.8. Виражена позитивна експресія в епітелію стінці ретенційної кісти з обох сторін. ІГХД до PanCK AE1/AE3. Зб. x400.

Для встановлення наявності та вираженості запальних змін в товщі стінки видалених кіст, нами проведено ІГХД з імунофенотипуванням клітин за допомогою МАК до CD68 та CD3, які ідентифікують клітини макрофагального ряду і Т-лімфоцити.

В стінках ретенційної кісти була виявлена незначна кількість Т-лімфоцитів при ІГХД з МАК до CD3 (рис. 3.2.9), у псевдокістах кістах – кількість та щільність клітинного інфільтрату була суттєво більшою (рис. 3.2.10).

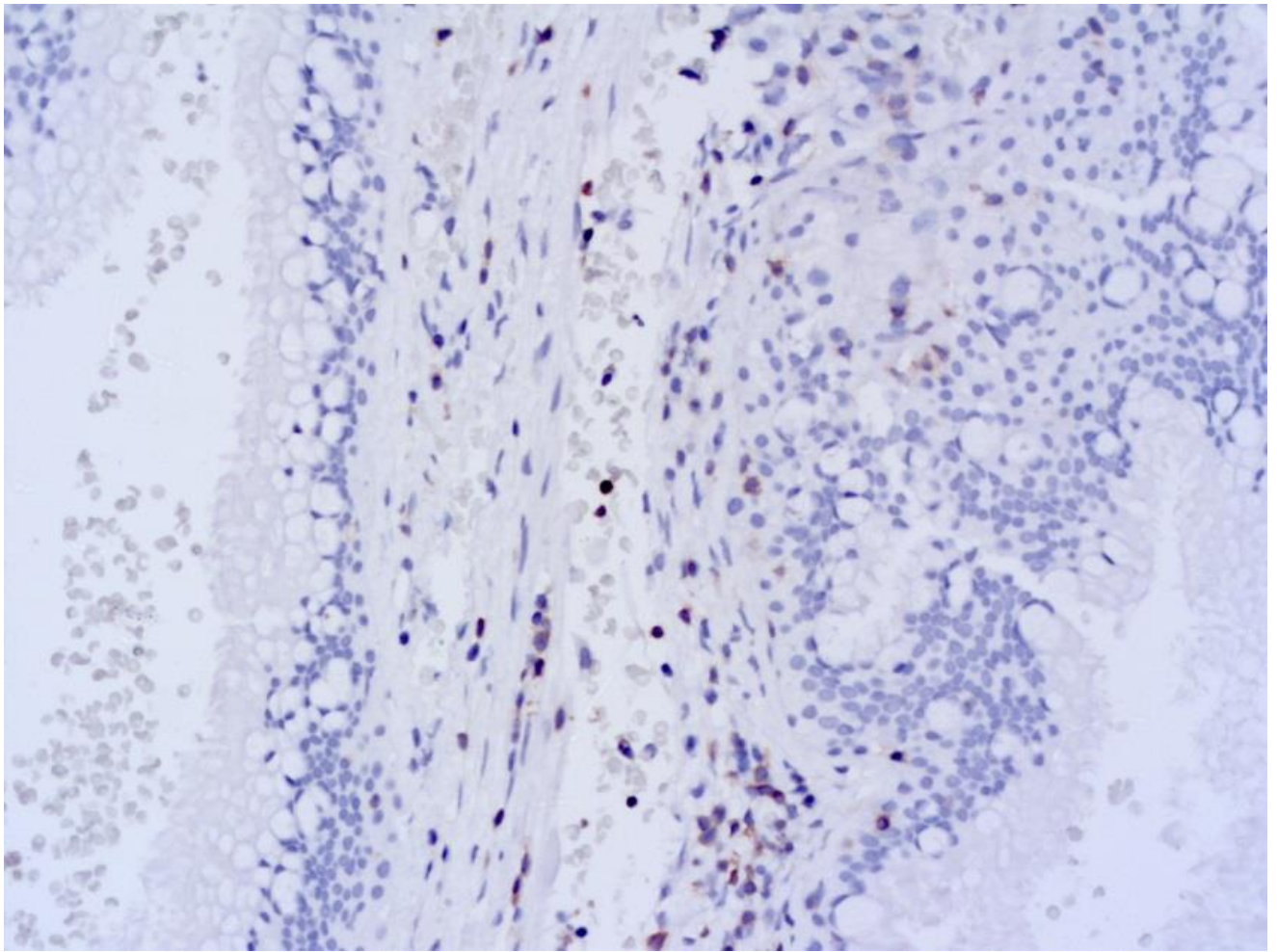


Рис. 3.2.9. В стінці ретенційної кісти незначна кількість позитивних Т-лімфоцитів. ІГХД з МАК до CD3. Зб. x200.

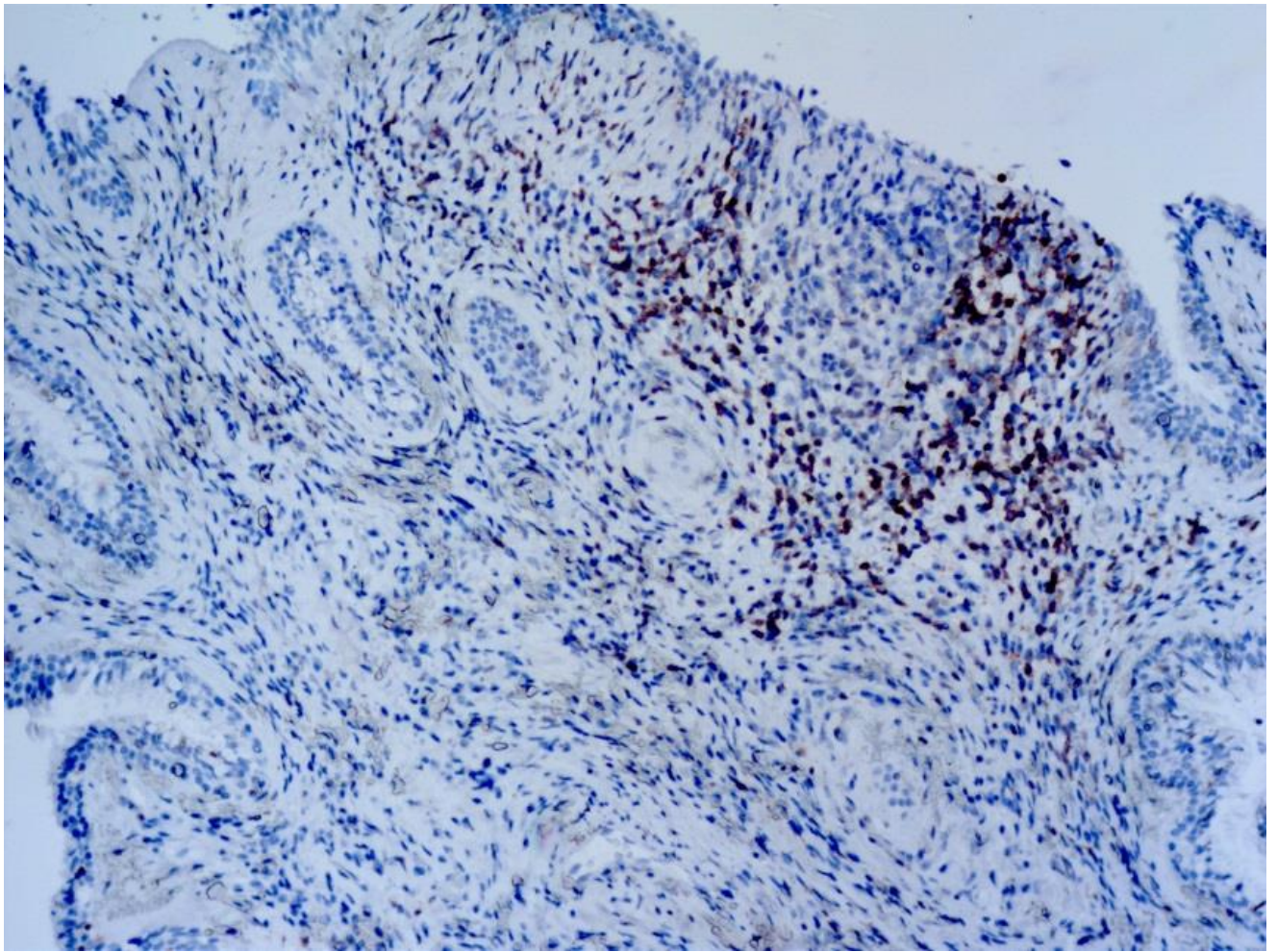


Рис. 3.2.10. В стінці псевдокісти виражена експресія та велика кількість позитивних Т-лімфоцитів. ІГХД з МАК до CD3. 3б. x100.

В стінках як ретенційних так і псевдокіст виявлялись скупчення макрофагів різного розміру, які давали позитивну експресію з МАК до CD68. Слід зазначити, що в ретенційних кістах спостерігались окремі скупчення позитивно-експресуючих клітин макрофагального ряду (рис. 3.2.11), в той час як в псевдокістах – кількість маркованих макрофагів була суттєво більша (рис. 3.2.12).

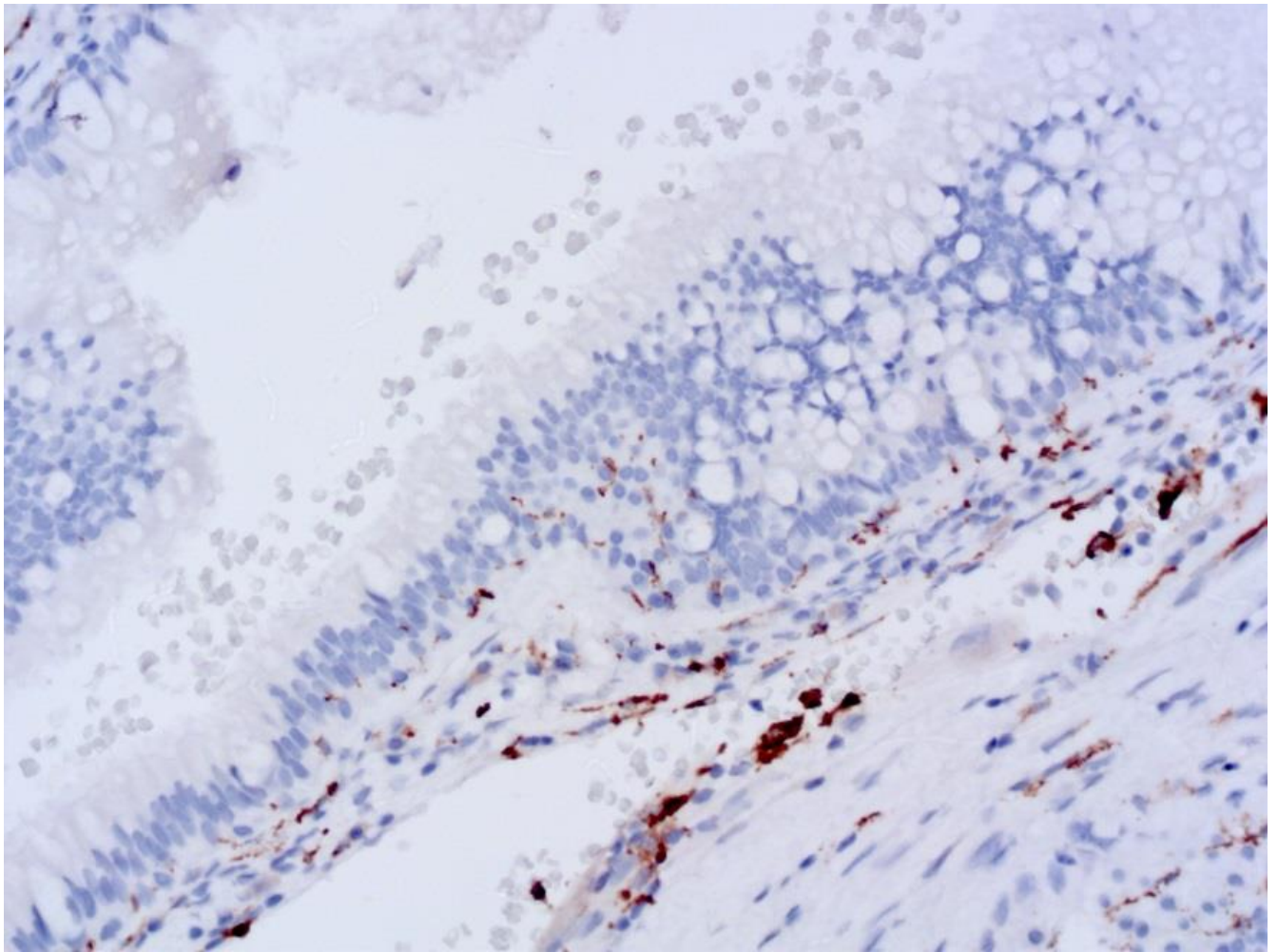


Рис. 3.2.11. В стінці ретенційної кісти переважно незначна кількість різного розміру позитивних макрофагів. ІГХД з МАК до CD68. 3б. x200.

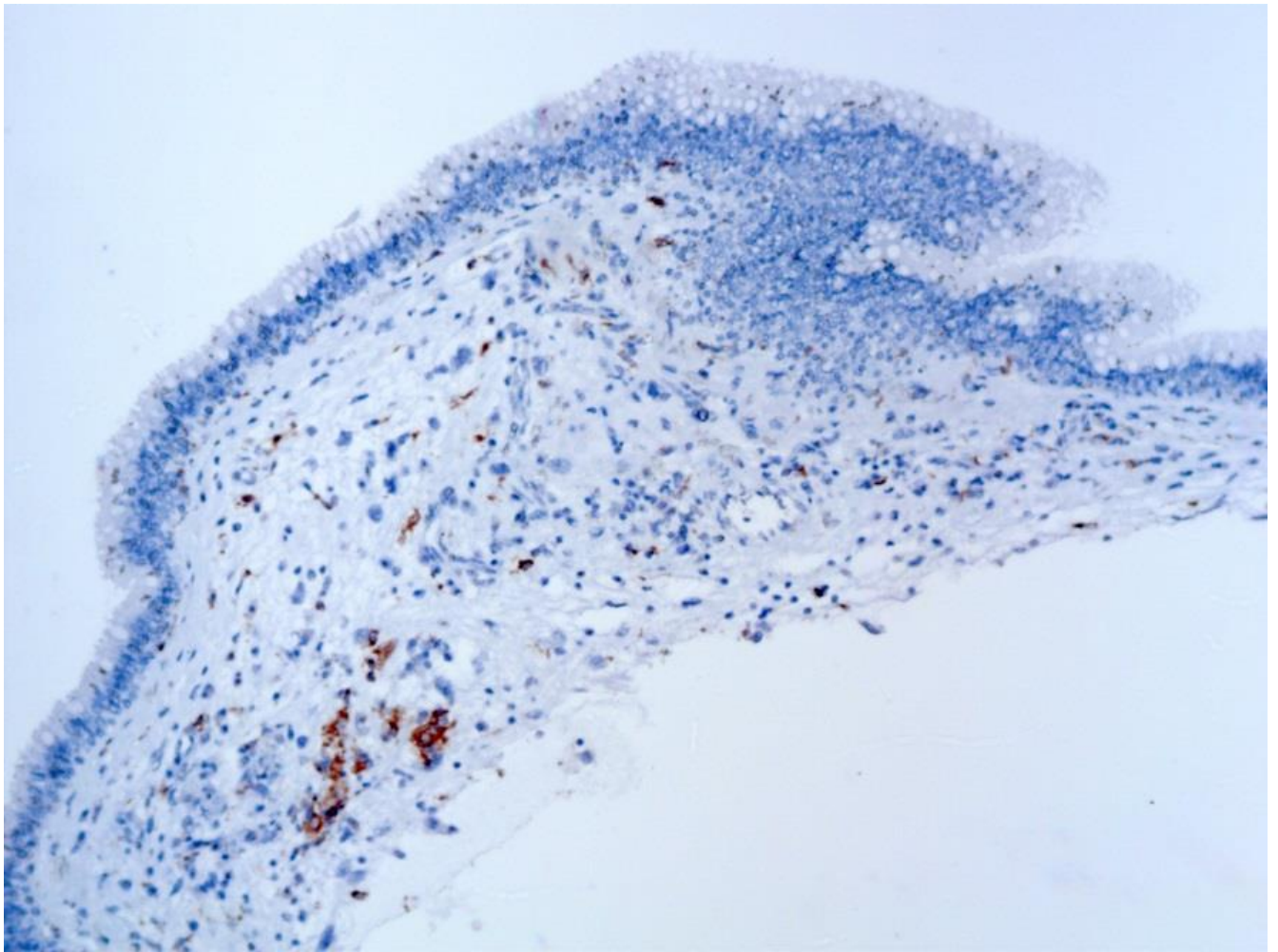


Рис. 3.2.12. В стінці псевдокісти вогнищево велике скупчення позитивних макрофагів, вогнищево дифузні позитивні клітини в стінці. ІГХД з МАК до CD68. 3б. х50.

Для оцінки експресії імуногістохімічних маркерів та результатів PAS-реакції в біопатах використовувалась візуальна аналогова шкала (напівкількісний метод оцінки ІГХД), яка дає можливість кількісно оцінити в балах результати дослідження та статистично порівняти їх у групах (таб. 3.2.1).

Таблиця 3.2.1

Результати PAS-реакції та імуногістохімічних досліджень маркерів
запалення в біоптатах ретенційних та псевдокіст

Групи пацієнтів	PAS-реакція	PanCK AE1/AE3	T-лімфоцити, CD3	Макрофаги, CD68
I – з ретенційними кістами (n – 5)	2,8±0,2	2,8±0,2	1,4±0,24	1,6±0,24
II – з псевдокістами (n – 5)	0,4±0,24	0,6±0,24	2,6±0,24	2±0,31
P-value	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05

Як видно із даних представлених у таблиці 3.2.1 ретенційна кіста має достовірно вищий відсоток клітин, які зберігають функцію слизоутворення, на відміну від псевдокіст (PAS-реакція, $p < 0,05$). Експресія епітеліальних клітин також принципово вища в ретенційних кістах (ІГХД PanCK AE1/AE3, $p < 0,05$). Експресія запальних клітин була вищою в хибних кістах, достовірно більше було Т-лімфоцитів (ІГХД з МАК до CD3, $p < 0,05$), кількість макрофагів незначно переважала таку ж в ретенційних кістах (ІГХД з МАК до CD68, $p > 0,05$).

Основні патоморфологічні особливості та різниця у будові псевдокіст та ретенційних кіст представлена у табл. 3.2.2.

Таблиця 3.2.2

Морфологічні відмінності в будові ретенційних та псевдокіст

Структура, морфологічні особливості якої аналізувались	Описання гістологічних відмінностей за ознаками різних типів кіст ВІЩС	
	Ретенційна кіста n=29 (31,5 %)	Псевдокіста n=63 (68,5 %)
Стінка	Представлена трьома шарами, майже усю протяжність стінки з обох сторін вистилав епітелій. Середній шар був представлений сполучною тканиною різного ступеню зрілості та товщини.	Представлена двома шарами: сполучнотканинним різного ступеня зрілості, щільно інфільтрованим запальними клітинами та шаром циліндричного епітелію.

Епітелій	Атрофічні зміни та часткова метаплазія в багатошаровий незроговілий циліндричного епітелію.	Дегенеративно змінений циліндричний епітелій, частково десквамований, а на деяких ділянках повністю відсутній.
Судинні зміни	Неоангіогенез, дисмукоїдоз та склероз, судини мали щілиноподібний тип, спостерігалися дрібні крововиливи.	Дисмукоїдоз, вогнищевий склероз та фіброз з ділянками порушення ангіогенезу, які чередувалися з ділянками неоангіогенезу.
Поліпоутворення	Часткове поліпоутворення з ділянками метаплазії епітелію в цих зонах.	Часте поліпоутворення з дегенеративно зміненим епітелієм з ділянками метаплазії.
Слизоутворення	Епітелій зберігав свою функцію слизоутворення, навіть в ділянці метаплазії.	Здатність до слизоутворення значено зменшена або повністю втрачена.
Запальний інфільтрат	Інфільтрація запальними клітинами виражена помірно або слабо, мала нерівномірний характер, представлена клітинами макрофагального та лімфоїдного ряду – Т-лімфоцити та макрофаги різного розміру.	Інфільтрація запальними клітинами була значно виражена, сформована переважно Т-лімфоцитами та нерівномірно розподіленими в сполучній тканині макрофагами різного розміру.

Сукупність вищезазначених результатів, наведених у табл. 3.2.2 дозволяє стверджувати, що патогенез псевдокіст асоційований з більш вираженим запаленням, на відміну від ретенційних кіст.

Висновки до розділу

1. За даними морфологічного аналізу стінок кістозних утворень ВЩС, видалених під час виконання ФЕРХС, у 68,5% пацієнтів виявлені псевдокісти, а у 31,5% – ретенційні.
2. ІГХД з МАК до CD3 і CD68 показали, що запальний інфільтрат в стінці ретенційних та псевдокіст представлений Т-лімфоцитами та макрофагами,

при цьому щільність інфільтрації стінки псевдокіст вища у порівнянні з ретенційними: $2,6 \pm 0,24$ та $1,4 \pm 0,24$ бали ($p < 0,05$) для Т-лімфоцитів і $2,0 \pm 0,31$ та $1,6 \pm 0,24$ бали ($p > 0,05$) для макрофагів відповідно.

3. За результатами PAS-реакції встановлено, що епітелій ретенційної кісти переважно зберігає свою слизоутворюючу функцію навіть у випадку часткової метаплазії, в той час, як епітелій хибної кісти майже повністю її втрачає.

Результати, представлені в даному розділі, були висвітлені в наступних публікаціях:

1. 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. **(Scopus)**

3.3. Роль запалення кісткової тканини та його маркеру RANKL в патогенезі формування кіст верхньощелепного синусу

Враховуючи наявність ознак запального процесу в стінках кісти ВЩС, та їх вищу вираженість у пацієнтів із псевдокістами, як наведено у попередньому розділі, запальний фактор відіграє важливу роль в формуванні кіст, особливо це стосується псевдокіст. Виявлення при цьому ознак запальної перебудови кісткової тканини може бути розцінено, як один із маркерів одонтогенності процесу у ВЩС і мати визначальний вплив на тактику лікування пацієнтів з цією патологією. Запальна деструкція кісткової тканини, зокрема при каріозному ураженні верхніх молярів та премолярів, може бути причинним фактором утворення кіст ВЩС.

Одним з маркерів деструкції і ремоделювання кісткової тканини, який застосовується для встановлення наявності в ній деструктивних процесів є – ліганд до рецептору активатора ядерного фактору κ арра-В RANKL. Він є високоспецифічним для кісткових змін і може бути виявлений шляхом імуноферментному аналізу в рідинах та тканинних [107; 115].

Враховуючи, що RANKL може бути індикатором остеолізису, який відімається при запаленні кісткової тканини, ми вирішили дослідити його рівні у 25 пацієнтів у носових виділеннях, у плазмі крові та в гомогенатах видалених під час синусотомії кіст ВЩС. Збір носових виділень та забір крові був проведений до оперативного втручання. Всі кісти розташовувалися в альвеолярному заглибленні ВЩС. Середній розмір кіст становив $23,2 \pm 1,18$ мм.

Розподілення пацієнтів на групи порівняння було здійснено відповідно до гістологічної структури кістозних утворень: 11 (44,0%) пацієнтів були з ретенційними кістами та 14 (56,0%) – з псевдокістами (лімфангіоектатичними).

Аналіз стану зубів, приносів синусів та кісток верхньої щелепи здійснено за даними попередньо проведеної КТ. Принциповим для визначення впливу на мукоперіост ВЩС були ураження глибоких структур премолярів та молярів та стан

їх санації на стороні ураженого синусу. Узагальнені дані щодо стану зазначених зубів представлено в табл. 3.3.

Таблиця 3.3

Стан зубів пацієнтів з кістами ВЩС за даними комп'ютерної томографії

Стан зубів верхньої щелепи	Група пацієнтів з ретенційними кістами (n=11)	Група пацієнтів з псевдокістами (n=14)	p-value за точним критерієм Фішера
Здорові зуби, n (%)	5 (46)	1 (7)	>0,05
Поверхневий карієс (без залучення пульпи), n (%)	4 (36)	0*	<0,05
Глибокий карієс (з поширенням на пульпу) повністю санований, n (%)	2 (18)	1 (7)	>0,05
Глибокий карієс (з поширенням на пульпу) несанований або частково санований, n (%)	0**	8 (57)	<0,05
Вторинна адентія, n (%)	0**	4 (29)	>0,05

Примітка: * – 95% ДІ [0-13%]; ** – 95% ДІ [0-16%].

Наведені в табл. 3.3 дані свідчать про те, що у пацієнтів з псевдокістами суттєво частіше спостерігалось глибоке ураження верхніх премолярів, а також перших і других молярів на боці ураженого ВЩС. Загалом у пацієнтів з псевдокістами спостерігались частіше значні патологічні зміни зубів, що включали несанований або частково санований глибокий карієс з ураженням пульпи та вторинну адентію – 86,0% (95% ДІ [61-99%]) порівняно з групою пацієнтів з ретенційними кістами, у яких вони виявлені не були – 0% (95% ДІ [0-16%]) відповідно (p<0,05).

Для підтвердження припущення про залучення кістки в запальний процес при формуванні кіст ВЩС, нами було виконано імуноферментний аналіз гомогенатів видалених кіст для визначення в них рівня RANKL (рис. 3.3.1).

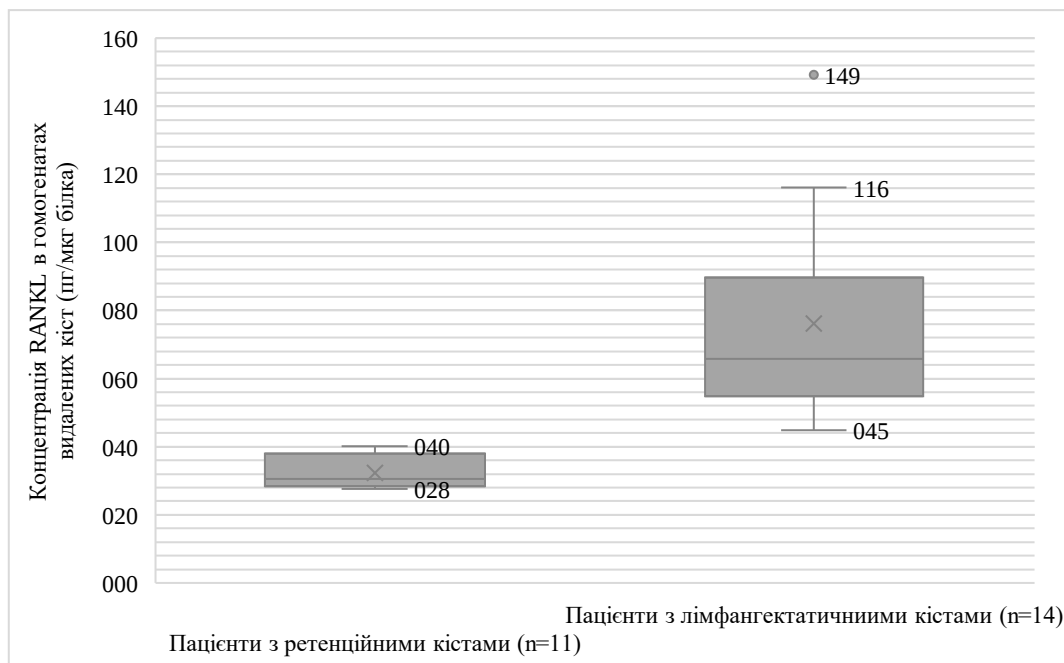


Рисунок 3.3.1. Порівняння концентрації білку-маркера запалення кісткової тканини RANKL у пацієнтів з ретенційними кістами та пацієнтів з лімфангіоектатичними кістами ($p < 0,05$).

Рис. 3.3.1 демонструє, що концентрація RANKL у пацієнтів з псевдокістами була достовірніше вищою ($71,7 \pm 31$ пг/мкг протеїну), ніж у пацієнтів з ретенційними кістами – ($32,2 \pm 5,1$ пг/мкг протеїну) ($p < 0,05$), що підтверджує гіпотезу про можливий вплив запального процесу в кістці, при формуванні даного типу кіст, а також наші дані, висвітлені у попередньому розділі, про більшу вираженість запального процесу у стінках псевдокіст.

Щодо взаємоз'язку величин концентрації RANKL в гомогенатах кістозних утворень, виділеннях з носа та плазмі крові, то суттєвої кореляції між цими показниками не виявлено (рис. 3.3.2 та рис. 3.3.3).

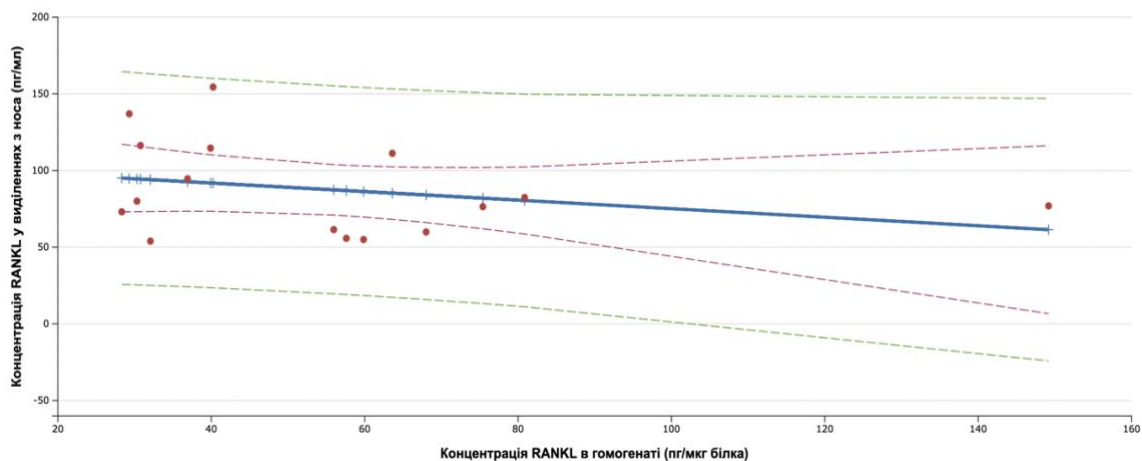


Рисунок 3.3.2. Діаграма розсіювання концентрації білку-маркеру ВЩС у гомогенатах тканин та у виділеннях з носа ($r_1=0,277$; $p=0,299$)

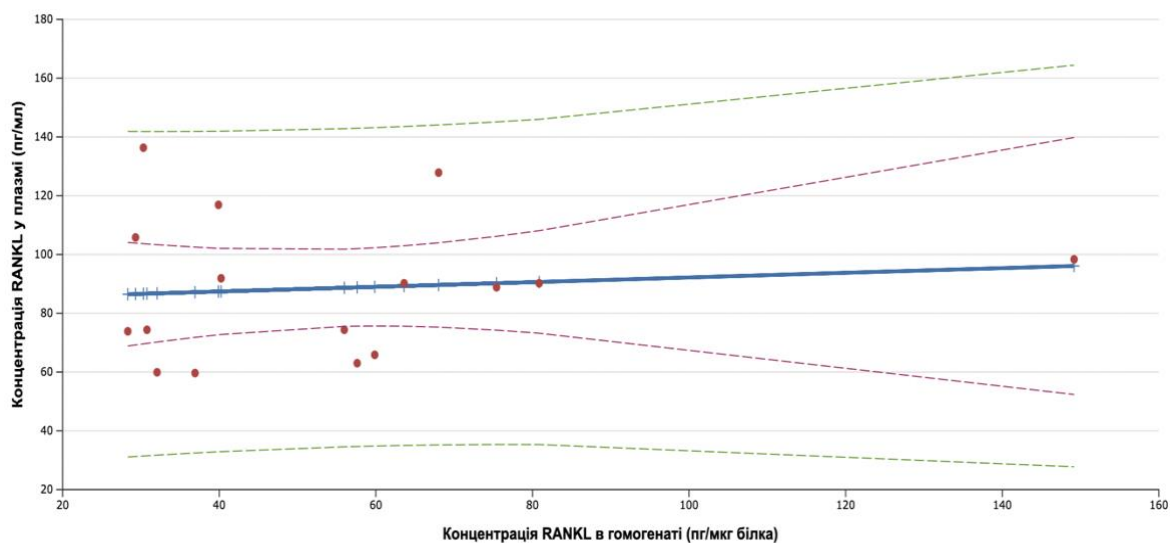


Рисунок 3.3.3. Діаграма розсіювання концентрації білку-маркеру запалення кісткової тканини RANKL у пацієнтів з кістами ВЩС у гомогенатах тканин та у плазмі ($r_2=0,103$; $p=0,706$)

Як видно з рис. 3.3.2 та 3.3.3, кореляція між показниками концентрації RANKL у гомогенатах кіст з концентрацією у носових виділеннях ($r_1=0,277$) та з концентрацією у плазмі крові ($r_2=0,103$) – слабка. Щодо відсутності значимої кореляції між концентрацією RANKL в гомогенатах кіст та у носових виділеннях

то це може бути пов'язано з механізмом утворення слизу в носовій порожнині, оскільки, в процесі його формування задіяні слизові залози усіх приносних синусів, тому уражена кістою ділянка одного ВЩС продукує ексудату в просвіт відносно мало у порівнянні з залозами незміненої слизової оболонки носа ВЩС та фронтального і передньої групи решіток, які дренуються у середній носовий хід [29].

Концентрація ж RANKL в плазмі крові залежить від багатьох чинників та може підвищуватися при різних патологічних процесах, таких як травми, пухлинні та аутоімунні процеси, дегенеративні захворювання опорно-рухової системи [123]. Але вплив локального процесу у верхній щелепі на системний гомеостаз білкових маркерів не є достатнім для зростання коливань настільки, щоб їх можливо було прослідкувати.

Висновки до розділу

1. Каріозне ураження глибоких структур верхніх премоларів і молярів або вторинна адентія в ділянці альвеолярної заглибини відповідного синусу притаманні пацієнтам з псевдокістами у 86,0% випадків. На противагу цьому, в групі з ретенційними кістами – глибокі каріозні зміни зубів не виявлялись ($p < 0,05$).
2. Встановлено, що активність кісткового запалення у пацієнтів з псевдокістами вища, ніж у пацієнтів з ретенційними кістами, усереднений рівень концентрації маркера запального ремоделювання кісткової тканини RANKL у стінках псевдокіст складає $71,7 \pm 31$ пг/мкг протеїну, а у ретенційних кістах – $32,2 \pm 5,1$ пг/мкг протеїну ($p < 0,05$).
3. Відсутність значимої кореляції між концентраціями RANKL в гомогенатах кіст, у носовому секреті ($r_1 = 0,277$) та в плазмі крові ($r_2 = 0,103$), ймовірно, пов'язано з незначним за розмірами одонтогенного запального осередку в масштабах організму, що не порушує його гомеостаз за зазначеним показником.

4. Імуноферментний аналіз стінки кістозних утворень ВЩС з антигеном до RANKL може бути рекомендований для уточнення їх генезу, зокрема для виявлення одонтогенного фактора в їх розвитку.

Результати, представлені в даному розділі, були висвітлені в наступних публікаціях:

1. Shkorbotun VO, Nachesa YS, Levchuk NI. The role of bone inflammation in the pathogenesis of maxillary sinus cyst formation. Wiad Lek. 2024;77(11):2245-2251. doi:10.36740/WLek/197104. **(Scopus)**

3.4. Маркер резорбції кістки RANKL в діагностиці та лікуванні пацієнтів з кістами верхньощелепного синусу

Однією із складових отримання стабільного результату після видалення кісти ВЩС є впевненість хірурга у санації тканин навколо її прикріплення. Особливо це важливо для пацієнтів з кістами одонтогенного походження, адже не завжди відсутність візуальних ознак патології зубів виключає наявність запалення в прилеглої до кісти кістковій тканині стінки ВЩС.

На даний час, критеріями якості санації патології зубів та прилеглої ділянки кістки є результати променевих досліджень верхньої щелепи, зокрема КТ та динаміка її показників після проведеного лікування [41]. Але тактика очікування позитивних змін на томографії після втручання потребує тривалого спостереження і контрольних КТ, що не завжди прийнятно на практиці.

Оскільки відомо, що підвищений рівень RANKL є маркером наявності в тканинах остеодеструктивного процесу [128], то отримані нами у попередньому дослідженні дані про вищий рівень концентрації цього білка у тканинах стінки псевдокісти логічно узгоджується із даними про переважно одонтогенне їх походження. Адже саме одонтогенні кісти часто супроводжуються деструкцією кісткової тканини.

З метою визначення можливості клінічного застосування тесту на RANKL в якості критерію для встановлення наявності активного одонтогенного запального процесу у пацієнтів із кістами ВЩС нами проведено наступне дослідження.

У дослідженні взяли участь 25 пацієнтів віком від 20 до 65 років, які були також задіяні у попередньому дослідженні для з'ясування взаємозв'язку між типом кіст ВЩС та рівнем в їх тканинах білку ремодуляції кістки RANKL. Діагноз кіста ВЩС був установлений за результатами загальноклінічного та оториноларингологічного обстеження, включаючи ендориноскопію та КТ приносових синусів.

Усі пацієнти перенесли ендоскопічну ендоназальну гайморотомию з видаленням кістозного утворення через антростому в середньому носовому ході.

За результатами гістологічної верифікації видалених кіст встановлено, що у 11 (44,0%) осіб вони були істинними (ретенційними), а у 14 (56,0%) – лімфангіоектатичними (псевдокісти). Установлено, що середній рівень RANKL у стінках кіст досліджуваних пацієнтів склав $56,07 \pm 29,72$ пг/мкг протеїну, при чому у хворих із ретенційними кістами він був $32,2 \pm 5,1$ пг/мкг протеїну, а у осіб з псевдокістами – $71,7 \pm 31,1$ пг/мкг протеїну ($p < 0,05$).

Наше клінічне дослідження, було спрямоване на виявлення одонтогенного запального процесу у ВЩС та аналіз даних динаміки КТ у пацієнтів, яким була виконана гайморотомія. При цьому оцінку проводили з урахуванням рівня RANKL, як маркера наявності запального процесу в кістковій тканині, а також для визначення наявності залишкових запальних процесів у структурах верхньої щелепи. Крім того, для аналізу стану мукоперіосту, оцінювалась динаміка його відображення на томографії через 3-6 місяців після ендоскопічного ринохірургічного втручання. Дані про стан мукоперіосту ВЩС та прилеглих ділянок колишнього розташування кісти, отримані при контрольному КТ дослідженні (через 3-6 міс.), наведені в табл. 3.4.1.

Таблиця 3.4.1

Дані комп'ютерної томографії у пацієнтів, оперованих
з приводу кіст ВЩС (3-6міс)

Клінічні ознаки, що враховувались	Пацієнти у яких виявлена клінічна ознака n (% [95% ДІ])		p-value за точним тестом Фішера
	Пацієнти із ретенційними кістами (n=11)	Пацієнти із псевдокістами (n=14)	
Рецидив кісти	0 (0,0% [0-16%])	0 (0,0% [0-13%])	>0,05
Потовщення слизової оболонки в ділянці втручання	1 (9,1% [1.6% – 37.7%])	6 (42,8% [21.4% – 67.4%])	>0,05

Наявність ексудату в просвіті синусу	0 (0,0% [0-16%])	1 (7,1% [1.3% – 31.5%])	>0,05
Періапікальне зниження щільності кістки верхньої щелепи	0 (0,0% [0-16%])	8 (57,1% [32.6% – 78.6%]) *, **	<0,05

Примітка: * – ознака відмічалась у поєднанні з потовщенням слизової оболонки синуса; ** – у 2 осіб відмічалось зниження вираженості періапікальних змін, у одного – збільшення зони змін;

Дані наведені в табл. 3.4.1 свідчать, що у пацієнтів незалежно від варіанта кісти, ознак її рецидиву не відмічалось, що свідчить про ефективність виконаного втручання під ендоскопічним контролем. Проте, у 6 (42,8%) осіб із псевдокістами та у 1 (9,1%) пацієнта з ретенційною кістою спостерігалось потовщення мукоперіосту (більше 4 мм) в ділянці видалення кіст. Якщо у осіб із лімфангіоектатичними кістами вказані зміни локалізувались близько до апікальних частин зуба, то у пацієнта із ретенційною кістою – у латеральних відділах ВЩС на відстані від верхівки зуба, що виключало її зв'язок з зубом.

Ознаки негативної динаміки стану кісткової тканини у періапікальних відділах зубів, що прилягали до видалених кіст були виявлені у одного пацієнта, що поєднувалось із наявністю потовщення мукоперіосту над ним, тоді, як у двох пацієнтів, які пройшли ендодонтичне лікування перед видаленням кісти, констатовано зменшення величини ділянок періапікального зниження щільності кістки. Крім того слід зазначити, що ці два пацієнта із ознаками наявності виражених каріозних змін із поширенням на пульпову камеру та періапікальним зниженням щільності кісткової тканини над зубом прилеглим до кісти, мали високий рівень RANKL – 80,85 пг/мкг протеїну та 73,88 пг/мкг протеїну відповідно. Ці пацієнти були спрямовані до лікаря – стоматолога, де під час курації була підтверджена наявність запального процесу в коренях зубів.

Пацієнтів із встановленою дентальною патологією, що поєднувалась із деструкцією кістки синуса у ділянках прилеглих до кісти нами виявлено 8 (32,0%).

Для уточнення особливостей дентальної патології у цих пацієнтів (8 осіб) нами було проведено порівняльний аналіз даних КТ у них із врахуванням наявності одонтогенного фактора, та інших 17 – із неодонтогенним генезом кісти (табл. 3.4.2).

Результати КТ дослідження приносівих синусів із врахуванням стану зубів пацієнтів до виконання ендоринохірургічного втручання із врахуванням типу кіст представлені у табл. 3.4.2.

Таблиця 3.4.2.

Результати дослідження структур верхньої щелепи у пацієнтів з кістами верхньощелепного синусу за даними КТ

Рентгенологічна ознака	Пацієнти із виявленими рентгенологічними ознаками						Р – value (1-2) за точним тестом Фішера
	Пацієнти без ознак активного одонтогенного запалення (n=17)		Пацієнти із ознаками активного одонтогенного запалення (n=8)		Загальна вибірка (n=25)		
	абс., n	% [95% ДІ]	абс., n	% [95% ДІ]	абс., n	% [95% ДІ]	
Відсутність ознак карієсу	6	35,3 [17.3 – 58.7]	0	0 [0 – 32.4]	6	24,0 [11.5 – 43.4]	≥0,05
Карієс без враження пульпи	4	23,5 [9.6 – 47.3]	0	0 [0 – 32.4]	4	16,0 [6.4 – 34.7]	≥0,05
Карієс з поширенням до рівня пульпи зуба	1	5,9 [1 – 27]	2	25,0 [7.1 – 59.1]	3	12,0 [4.2 – 30]	≥0,05
Періапікальні зміни кістки біля зубів верхньої щелепи	1	5,9 [1 – 27]	7	87,5 [52.9 – 97.8]	8	32,0 [17.2 – 51.6]	<0,05

Адентія у ділянці прилеглій до кісти	4	23,5 [9.6 – 47.3]	0	0 [0 – 32.4]	4	16,0 [6.4 – 34.7]	≥0,05
Наявність зубів, із ознаками ендодонтичного лікування, у ділянці кріплення кісти до стінки синуса	6	35,3 [17.3 – 58.7]	2	25,0 [7.1 – 59.1]	8	32,0 [17.2 – 51.6]	≥0,05

Із даних, наведених в табл. 3.4.2, можна зробити висновок, що періапікальні зміни кістки в ділянках прилеглих до стінок видалених кіст, суттєво частіше відмічались у осіб із одонтогенними кістами, тоді, як за іншими ознаками суттєвої різниці не було, хоча слід відмітити, що вторинна адентія переважно відмічалась у осіб із відсутністю ознак активного запального процесу на час ФЕРХС, що можна пояснити тим припущенням, що запальний одонтогенний процес після екстракції зуба як правило має тенденцію до редукції. При чому слід підкреслити, що на час виконання втручання періапікальні зміни відмічались у 7 (87,5%) пацієнтів з активним одонтогенним процесом із 8, а у одного (12,5%) були відсутні.

При аналізі рівнів RANKL у цих восьми пацієнтів встановлено, що його концентрація у гомогенаті видалених кіст була вище 51,50 пг/мкг протеїну. Дані про наявність дентальної патології та рівні RANKL, що виявлялися у гомогенаті стінок видаленої кісти представлені у діаграмі на рис 3.4.1.

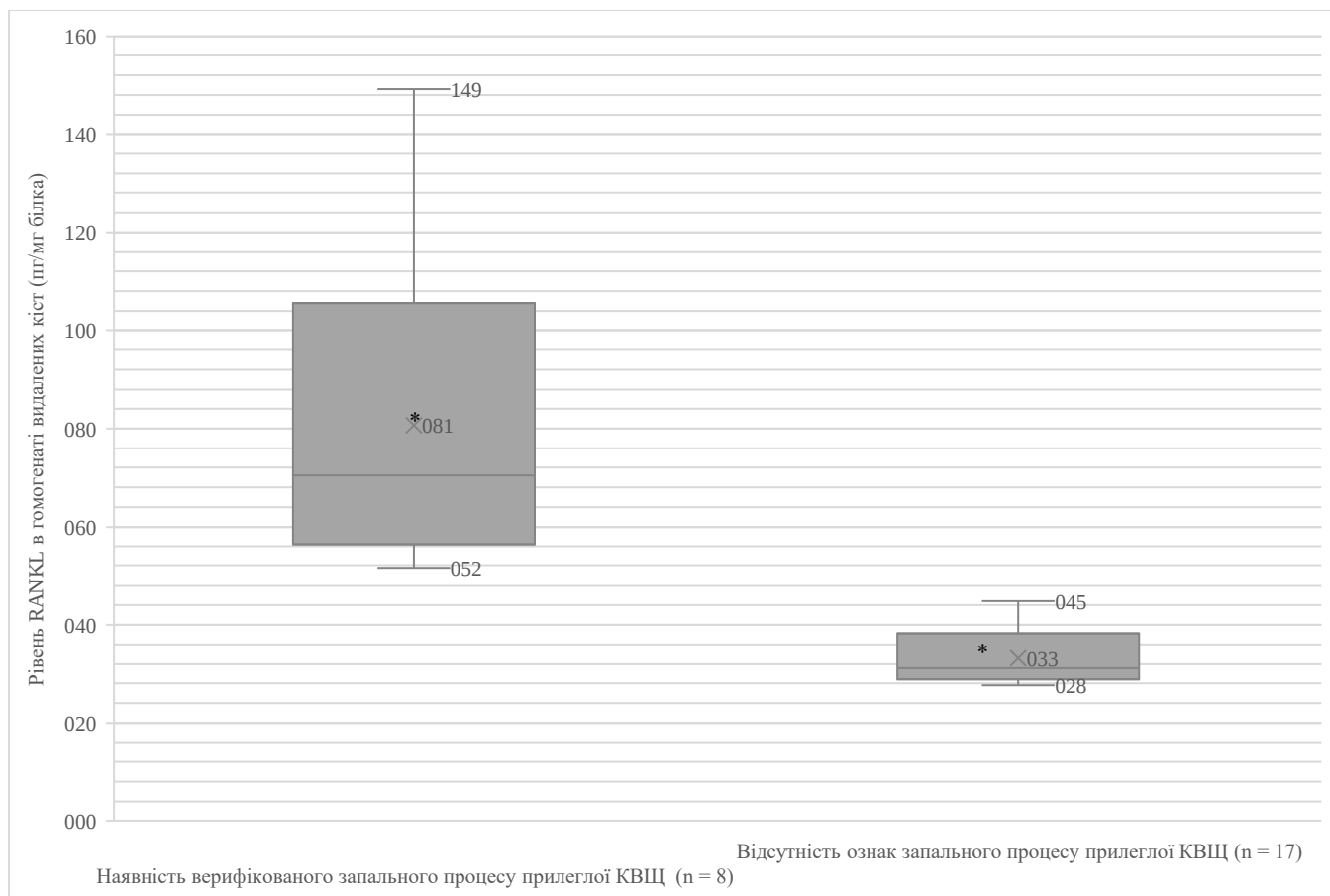


Рис. 3.4.1. Рівень RANKL в гомогенаті видаленої кістки в залежності від наявності ознак активного запального процесу у прилеглих до неї ділянках кістки верхньої щелепи. Примітка: * – $p < 0,05$; КВЩ – кістка верхньої щелепи.

Статистичний аналіз даних, представлений на діаграмі (рис. 3.4.1) показав, що усереднений рівень RANKL у стінках кіст пацієнтів із підтвердженою клінічно глибокою патологією зубів прилеглих до ділянки фіксації кістки, становив $80,65 \pm 34,22$ пг/мкг протеїну, що було суттєво вищим порівняно з рівнем у осіб, у котрих ознаки цієї патології були відсутні за результатами клінічного та рентгенологічного обстеження – $33,10 \pm 4,35$ пг/мкг протеїну ($p < 0,05$).

Аналіз показників концентрації RANKL у крові та назальних виділеннях пацієнтів у групах порівняння в залежності від наявності верифікованої дентальної патології, представлений на діаграмі (рис. 3.4.2 та рис. 3.4.3).

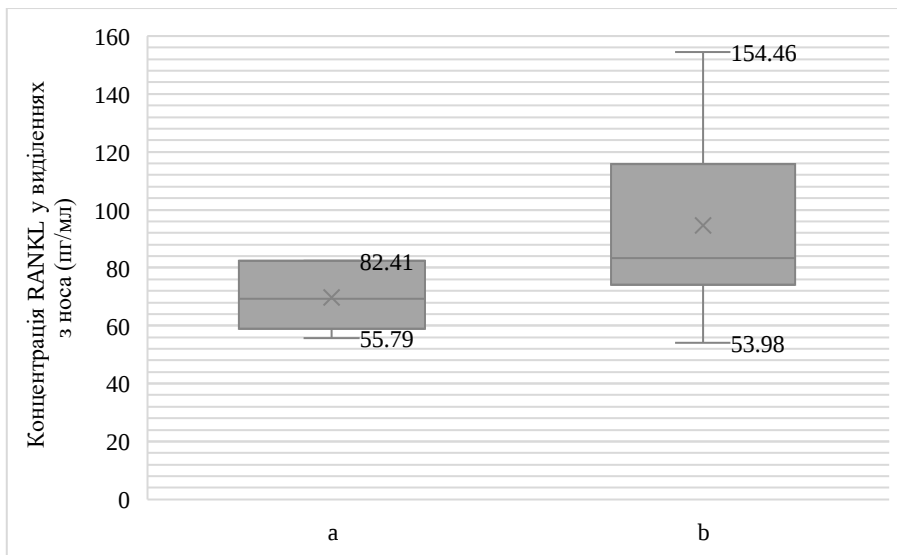


Рис. 3.4.2. Концентрація RANKL у виділеннях з носа пацієнтів в залежності від наявності ознак активного запального процесу у прилеглих до неї ділянках кістки верхньої щелепи. Примітка: а – група пацієнтів з верифікованим запальним процесом прилеглої до кістки кістки верхньої щелепи (n=8); b – група пацієнтів з відсутністю ознак запального процесу прилеглої до кістки кістки верхньої щелепи (n=17).

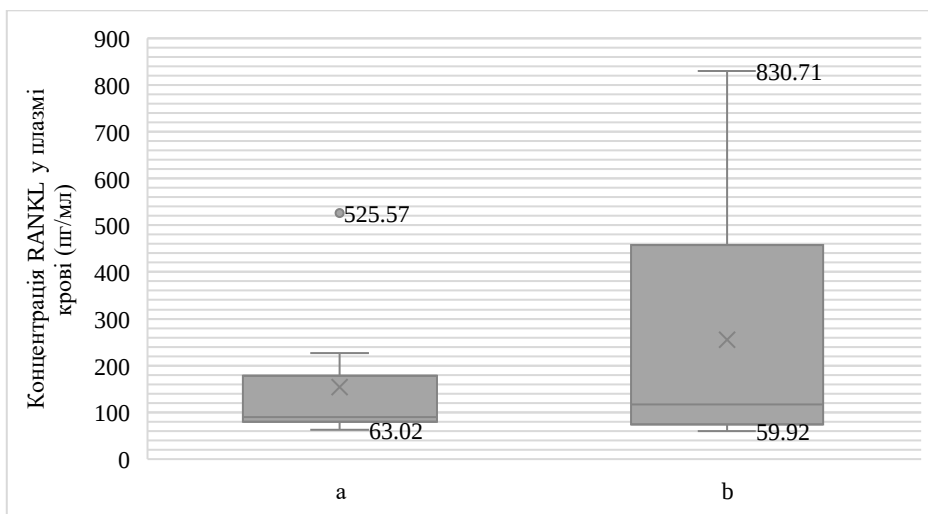


Рис. 3.4.3. Концентрація RANKL у плазмі крові пацієнтів в залежності від наявності ознак активного запального процесу у прилеглих до неї ділянках кістки верхньої щелепи. Примітка: а – група пацієнтів з верифікованим запальним процесом прилеглої до кістки кістки верхньої щелепи (n=8); b – група пацієнтів з відсутністю ознак запального процесу прилеглої до кістки кістки верхньої щелепи (n=17).

Із представлених даних на діаграмах (рис. 3.4.2 та рис. 3.4.3) можна зробити висновок, що суттєвої різниці за рівнем RANKL у складі назальних виділень ($83,43 \pm 31,92$ пг/мл та $69,22 \pm 12,11$ пг/мл; $p > 0,05$) та плазми крові ($153,42 \pm 99,11$ пг/мл та $255,55 \pm 217,78$ пг/мл; $p > 0,05$) нами не встановлено, а отже діагностична цінність змін цього показника у крові та у назальних виділеннях навіть при наявності активного дентального запального процесу із остеодеструкцією є сумнівною.

Зважаючи на те, що виявлені нами значимі зміни показника RANKL у стінках кіст видалених із ВЩС в той же час – несуттєві зміни цього показника в системному кровотоці та виділеннях з носа може свідчити про незначимий в межах організму остеодеструктивних процесів об'єм осередка, що не призводить до системних змін.

Узагальнюючи отримані у клінічному дослідженні дані, можна зробити висновок про можливість застосування показника рівня RANKL у тканинах кісти пацієнтів з кістозною патологією ВЩС для виявлення локального запального процесу, який супроводжується деструкцією кісткової тканини.

Важливість запропонованого нами методу діагностики остеодеструктивних процесів у кістці прилеглої до кісти ВЩС пов'язана з тим, що далеко не завжди можливо за клінічними даними та результатами променевого дослідження встановити необхідність санації зубів, в той час як нерозпізнавання такого процесу призводить до продовження руйнування кістки. Це можна розцінювати, як одну із потенційних причин для рецидивів кіст мукоперіосту альвеолярного заглиблення ВЩС після їх видалення.

До переваг запропонованої методики визначення активного одонтогенного процесу є його прецизійність, адже матеріалом, який дає діагностично значиме зростання рівня показника є стінка кісти ВЩС, і саме ділянка кістки альвеолярного заглиблення до якої ця кіста прилягає може розцінюватись, як потенційне джерело для накопичення маркерів остеодеструкції а, отже, може бути одонтогенним чинником реактивного запалення мукоперіосту.

Отже, визначення рівня RANKL у стінці кіст альвеолярного заглиблення при неможливості клінічно виключити одонтогенний запальний процес, можна рекомендувати, як критерій для обрання відповідної тактики післяопераційного ведення таких пацієнтів, а саме – дообстеження їх і лікування у стоматолога.

Важливим моментом проведеного дослідження є визначення граничного рівня RANKL у товщі стінки кісти ВЩС, який би свідчив про поріг наявності у прилеглих ділянках верхньої щелепи процесів ремоделювання кістки, за нашими даними такий рівень складає 51,50 пг/мкг протеїну. Це має суттєве практичне значення, оскільки пацієнти з перевищенням цього показника, потребують подальшого дообстеження та лікування у лікаря-стоматолога.

Висновки до розділу

1. Усереднений рівень RANKL в сінках кіст у пацієнтів із наявністю дентальної патології достовірно перевищував такий у осіб без ознак ураження глибоких структур зуба і становив відповідно $80,65 \pm 34,22$ пг/мкг протеїну та $33,10 \pm 4,35$ пг/мкг протеїну.
2. Граничний рівень RANKL у товщі стінки кісти ВЩС, що свідчить про поріг наявності у прилеглих ділянках верхньої щелепи процесів деструкції та ремоделювання кістки складає 51,50 пг/мкг протеїну.
3. Визначення рівня RANKL у стінках кіст при їх видаленні можна рекомендувати використовувати як додатковий метод для виявлення пацієнтів, що потребують санації прилеглих зубів.
4. Визначення підвищеного рівня RANKL у стінках кіст ВЩС під час їх видалення є ефективним методом діагностики ремоделювання прилеглої кістки верхньої щелепи та може бути маркером наявності одонтогенного запального процесу в синусі. Так із 8 осіб у яких було клінічно підтверджено наявність активного одонтогенного остеодеструктивного процесу, у всіх 8 (100%), – спостерігався підвищений рівень RANKL у стінці видаленої кісти,

тоді як рентгенологічні ознаки глибокого враження зуба, за даними КТ на час видалення кісти установлені лише у 7 (87,5%) з них, а у одного пацієнта (12,5%), наявність патології виявлена в процесі проспективного спостереження і дообстеження.

Результати, представлені в даному розділі, були висвітлені в наступних публікаціях:

1. Shkorbotun VO, Nachesa YS. Bone resorption marker RANKL in the diagnosis and treatment of patients with maxillary sinus cysts. Inter Collegas. 2024;11(3):6p. In press. doi:10.35339/ic.11.3.shn.

РОЗДІЛ 4. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Незважаючи на значну поширеність кіст ВЩС, питання про причини їх утворення та тактику лікування пацієнтів з цією патологією залишається дискусійним [7, 11].

Особливо актуальною ця проблема є у пацієнтів з кістами нижньої стінки ВЩС, тобто у альвеолярному заглибленні, зокрема у хворих, які потребують виконання синусліфтингу або дентальної імплантації. Оскільки і сама кіста, і зміни мукоперіосту в ранньому післяопераційному періоді підвищують ризик ускладнень синусліфтингу [94, 104].

В основі класифікацій кіст ВЩС лежить їх поділ на дві великі групи – ті, що походять зі слизової оболонки, та ті, що походять з тканин зубів, поширюючись в порожнину пазухи і формуються під мукоперіостом [33, 102, 118]. Останні добре візуалізуються при рентгенологічному дослідженні верхньої щелепи і їх патогенез досить зрозумілий. Щодо кіст які походять із слизової оболонки ВЩС то рентгенологічні методи не дають змоги чітко диференціювати ретенційні кісти та псевдокісти [7, 57]. Причини ж виникнення кіст в слизовій оболонки ВЩС залишаються дискусійними, тут виділяють як запальні причини – риносинусити, алергічні реакції, так і казуїстичні причини – наприклад, перепади тиску в синусі під час чхання [11, 72]. Разом з тим, більшість авторів вважають, що патологія зубів верхнього ряду та стан кістки альвеолярного відростка верхньої щелепи відіграє важливу роль в утворенні кіст ВЩС [11]. Однак питання утворення псевдокіст в слизовій оболонці при наявності запальної патології зубів на етапі ще відсутності періапикального руйнування прилеглої кістки до рівня мукоперіосту, залишається не з'ясованим. Саме на визначенні залежності формування кіст в слизовій оболонці від наявності запальної патології зубів і направлений перший етап нашого дослідження. Необхідно зазначити, що карієс зубів є одним із найпоширеніших інфекційних захворювань у світі і Україна не є виключенням [3, 73].

На початку нашого дослідження ми уточнили існуючі дані щодо особливостей взаєморозташування нижньої стінки верхньощелепного синусу та зубів верхнього ряду щелепи.

Аналіз 552 комп'ютерних томографій пацієнтів з кістозними утвореннями у ВЩС, продемонстрував, що у пацієнтів з кістами на нижній стінці синусу достовірно частіше спостерігається глибоке каріозне ураження зубів, чиї корені проекційно знаходяться під альвеолярною заглибиною – премоляри (4,5) та перший і другий моляр (6,7), ніж у пацієнтів з кістами на інших стінках синусу. Ці ураження включали карієс з поширенням запального процесу на пульпу зуба, періапікальні кісти, періодонтит, зуби із пломбованими кореневими каналами та вторинну адентію. Враховуючи, що карієс є інфекційним захворюванням, що викликає запальні зміни у добре васкуляризованій та пухкій пульпі, поширення цього запалення призводить до розвитку періодонтиту та швидкого втягнення в процес кісткової тканини навколо зуба [24]. Серед факторів, що можуть сприяти поширенню запалення безпосередньо на нижню стінку ВЩС є анатомічні особливості її будови. У ВЩС з кістами на нижній стінці, за нашими даними, достовірно частіше спостерігається випинання коренів проекційних зубів вглиб синусу (42,1%) у порівнянні з кістами на інших стінках (18,7%). Також нами виявлена різна товщина кістки, що відділяє корені зубів та мукоперіост ВЩС, середня її товщина становила $1,9 \pm 0,92$ мм при кістах на нижній стінці і $3,4 \pm 1,09$ мм при кістах на інших стінках. Найменша ж її товщина спостерігалась над другим моляром, а найбільша – над першим премоляром. Подібні дані були отримані й іншими дослідниками [80].

Необхідно зазначити, що вищезазначені дані опосередковано підтверджують роль патології верхнього зубного ряду, як одного з факторів сприяння формування кіст ВЩС і дозволяють виділити сприяючі анатомічні фактори для поширення запального процесу із зубів верхньої щелепи на мукоперіост синусу та розвитку реактивного запалення із формуванням в подальшому кіст в слизовій оболонці.

Як відомо, рентгенологічні методи не дають змоги чітко диференціювати ретенційні кісти та псевдокісти [56, 75].

У 1984 році D. G. Gardner узагальнив у своїй роботі наявні знання про структуру кіст ВЩС та морфологічно підтвердив різницю у будові ретенційних та псевдокіст, результати його роботи використовуються і в сучасній літературі [33, 118].

Незважаючи на значну базу наукових робіт з етіопатогенезу кіст ВЩС, кількість публікацій з використання методів сучасних лабораторних технологій для поглибленого вивчення морфологічних змін та прозапальних факторів в тканинах кісти є обмеженою, особливо щодо з'ясування ролі кісткового запалення в формуванні кістозних утворень слизової оболонки ВЩС.

Тому наступним кроком нашого дослідження було поглиблене вивчення морфології стінки видалених кіст для виявлення особливостей їх структури і запального процесу. З цією метою нами були проведені імуногістохімічні дослідження епітеліальної вистилки кіст з МАК до загального цитокератину (PanCK AE1/AE3) з PAS-реакцією для з'ясування можливостей її слизоутворення. Крім того, для диференційованої ідентифікації клітин запального інфільтрату та визначення ступеню його вираженості в товщі стінки кісти проведені ІГХД з МАК до CD3 та CD68, що дозволило ідентифікувати відповідно Т-лімфоцити та макрофаги.

В дослідженні взяли участь 92 пацієнти з кістами ВЩС, які були розподілені на дві групи: 29 (31.5%) – з ретенційними та 63 (68.5%) з псевдокістами.

При гістологічному дослідженні, стінка ретенційної кісти була представлена трьома шарами: середній шар сполучної тканини різного ступеню зрілості та товщини, оточений з обох боків епітелієм.

Стінка псевдокісти, вистелена епітелієм тільки із зовнішньої сторони сполучнотканинного шару, який був щільно інфільтрований запальними клітинами. Епітелій ретенційних кіст на окремих ділянках характеризувався атрофічними змінами та частковою метаплазією з циліндричного в багат шаровий незроговілий

епітелій, при цьому за результатами PAS-реакції її функція слизоутворення в значній мірі була збережена. А у псевдокістах – циліндричний епітелій був дегенеративно змінений з ділянками десквамації, і функція слизоутворення була притаманна лише поодиноким клітинам. ІГХД кістозної стінки псевдокіст з маркером загального цитокератину (МАК до PanCK AE1/AE3) показали нерівномірну позитивну експресію в єдиному шарі епітелію, що є найбільш вирогідно наслідком впливу запального фактора. В ретенційних кістах спостерігалась виражена позитивна експресія в двох шарах стінки кісти. В стінках ретенційних кіст була виявлена незначна кількість Т-лімфоцитів при ІГХД з МАК до CD3 – $1,4 \pm 0,24$ бали, а у псевдокістах – кількість та щільність клітинного інфільтрату була суттєво більшою – $2,6 \pm 0,24$ бали ($p < 0,05$). В стінках як ретенційних так і псевдокіст виявлялись скупчення макрофагів різного розміру, які давали позитивну експресію з МАК до CD68, але їх кількість достовірно не відрізнялась, хоча і була дещо більшою у стінках псевдокіст.

Тобто, стінка псевдокісти, на відміну від ретенційної, яка майже повністю зберігає будову і функцію нормального мукоперіосту, зазнає значних запально-дегенеративних змін, з накопиченням прозапальних клітин, що є аргументом для підтвердження більшого значення у її розвитку запальної реакції мукоперіосту.

Такі результати морфологічного дослідження кіст дозволяють припустити, що редукція запального процесу в слизовій оболонці псевдокісти може призвести до повного її регресу, оскільки запальний ексудат елімінується, порожнина кісти зникне, а епітелій опуститься на стінку гайморової пазухи, відновлюючи безперервну епітеліальну вистілку [11, 134].

У пацієнтів з ретенційною кістою такий механізм маловірогідний, оскільки її внутрішній шар вистелений епітелієм, який виконує свою нормальну функцію слизоутворення, і тим самим формує порожнину кісти. І, хоча, в такій кісті присутні певні запальні зміни, які можуть бути ініціюючим фактором в формуванні обструкції протоки серомукозної залози, але вони не є основним патогенетичним фактором в їх формуванні.

Для визначення взаємозв'язку між запальним процесом в тканинах кістки і запаленням в прилеглій кістковій стінці (альвеолярний відросток верхньої щелепи) нами проведені імуноферментні дослідження з виявлення маркерів деструкції кістки в тканинах стінки видалених кіст. На наш погляд наявність маркерів деструкції кістки в гомогенаті кістозних утворень дозволить розширити сучасні уявлення про патогенез їх утворення, зокрема при виявленні ознак патології прилеглих до кістки зубів навіть при відсутності контактної деструкції.

На основі даних літературного аналізу, щодо існуючих маркерів запальної перебудови кістки при її деструкції ми обрали *receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand* – RANKL, як найбільш відповідний для лабораторного виявлення ознак запалення кістки верхньої щелепи при кістах ВЩС [20, 107, 115]. На даний час існують дослідження рівнів RANKL у пацієнтів з періодонтитом в тканині ясен, які показали як різницю в концентрації RANKL у порівнянні зі здоровими пацієнтами, так і вищий його рівень у важких випадках періодонтиту [25].

Як відомо, поширення інфекції на періодонт відбувається через канал кореня зуба при його інфекційному, тобто каріозному ураженні [62].

Подальший механізм поширення запального процесу відбувається через залучення кістки альвеолярного відростка, яка на перших порах ще зберігає свою морфологічну структуру але викликає реактивне запалення мукоперіосту ВЩС, що приводить до його набряку, розшарування і формування лімангіоектатичної кістки.

Таким чином RANKL як маркер кісткового запалення, у тканинах кістки може бути свідченням патогенетичного взаємозв'язку з каріозним ураженням зубів.

В наступному етапі нашого дослідженнях встановлено, що середня концентрація RANKL в тканинах стінки ретенційних кіст, становила $71,7 \pm 31,1$ пг/мкг протеїну, а у пацієнтів з псевдокістами – $32,2 \pm 5,1$ пг/мкг протеїну ($p < 0,05$), що підтверджує гіпотезу про можливість впливу запального процесу в підлеглій кістці та його поширення на слизову оболонку ВЩС з формуванням кістки в ній.

Необхідно зазначити, що у цих же пацієнтів ми визначили окрім рівня RANKL в гомогенатах видалених під час оперативного втручання кіст, також його

рівні у виділеннях з носа та в плазмі крові. У випадку виявлення кореляції між ними, значно розширило б діагностичні можливості цього методу. Разом з тим суттєвої кореляції між концентрацією RANKL в гомогенатах кіст, у носових виділеннях та в плазмі крові не виявлено ($r_1=0,277$ та $r_2=0,103$ відповідно).

Відсутність кореляції між концентрацією RANKL в гомогенатах кіст та у носових виділеннях може бути пов'язаною з механізмом утворення слизу в носовій порожнині, оскільки, в процесі його формування задіяні слизові залози слизової оболонки всього синуса, тому її ділянка над кістою, навіть якщо частково збереглась функція слизоутворення, виробляє його відносно мало у порівнянні з усім масивом слизової оболонки всього синуса [29]. До того ж, згідно з дослідженням Tos et Mogensen [127] найбільший масив слизових залоз знаходиться на медіальній стінці ВЩС. Тому концентрація запальних білків в слизу або виділеннях із носа не є репрезентативною для визначення концентрації цих білків локально в уражених тканинах.

Щодо концентрації RANKL в системному кровотоці, то вона залежить від багатьох чинників та може підвищуватися при різних патологічних процесах, таких як травми, пухлинні та аутоімунні процеси, дегенеративні захворювання опорно-рухової системи [123], тому вплив обмеженого в розмірах локального процесу у верхній щелепі на системний гомеостаз білкових маркерів може бути недостатнім для визначення їх кореляційних коливань в плазмі крові.

Патогенетичний вплив поширення карієсу на глибокі структури зубів, які контактують кореннями з ВЩС полягає у втягненні в запальний процес періодонту та навколишньої кісткової тканини. Пульпа за своєю структурою є пухкою сполучною тканиною, на відміну від щільної емалі, що визначає швидкість поширення деструкції та запалення при її залученні [24]. Необхідно зазначити, що пацієнти з ретенційними кістами мали здебільшого здорові зуби, або адекватно сановані з пломбуванням каналів. Випадки вторинної адентії зубів, свідчать про перенесену термінальну стадію каріозного процесу в зубі і була виявлена тільки у 4 (28,6%) пацієнтів з псевдокістами.

Враховуючи вищезазначені факти, глибокі ураження зубів, що прилягають до ВЩС та підвищення у стінці кісти цих же пацієнтів маркеру запальної реорганізації кісткової тканини, ми дійшли висновку, що первинним субстратом поширення запалення на мукоперіост ВЩС може бути запальна патологія зубів з її розповсюдженням через кістку на слизову оболонку.

Післяопераційна оцінка КТ у віддаленому періоді здійснена через 3-6 місяців після втручання. Аналіз її результатів доводить, що у пацієнтів з псевдокістами частіше спостерігалось потовщення мукоперіосту в ділянці видаленої кісти (у 6 випадках із 14) над ураженим зубом, а у пацієнтів з ретенційними кістами потовщення виявлено лише у 1 випадку із 11, яке локалізувалось у латеральному відділі синусу. Хоча, статистичний аналіз цієї різниці і не показав достовірних відмінностей, але, вірогідно, це пов'язано з недостатньою величиною вибірки, оскільки загальна тенденція вказує на ріст різниці.

Оцінка стану проєкційних до альвеолярного заглиблення зубів та структури прилеглої до кісти кісткової тканини допомогла виявити 8 (32%) пацієнтів, які потребували ендодонтичного лікування, тобто вони мали ознаки активного остеодеструктивного процесу. З них у 7 (28%) відмічались рентгенологічні ознаки періапикальних змін проєкційних зубів верхньої щелепи та набряк слизової оболонки над ними, а у одного пацієнта було встановлено високий рівень RANKL (80,6 пг/мкг протеїну) у гомогенаті стінки видаленої кісти, але рентгенологічно процес не поширювався на пульпу зуба. На основі цього, його було направлено для стоматологічного дообстеження, під час якого виявлено ознаки глибокого ураження зуба і клінічно підтверджено наявність остеодеструктивного одонтогенного процесу. Підкреслюємо, в даному випадку основним індикатором наявності остеодеструкції був саме підвищений рівень RANKL у стінках кісти, а не рентгенологічні дані.

Середня концентрація RANKL у гомогенатах видалених у них кіст становила $80,65 \pm 34,22$ пг/мкг протеїну, в той час як у пацієнтів, які не мали ознак

періапікального запалення кістки, його рівень був $33,10 \pm 4,35$ пг/мкг протеїну ($p < 0,05$).

Гранична концентрація RANKL у нашому дослідженні становила 51,50 пг/мкг протеїну, перевищення якої свідчить про наявність триваючого одонтогенного запального процесу у прилеглій до кістки кістці верхньої щелепи. Перевищення показника RANKL зазначеного рівня, вказує на підвищений ризик розвитку ускладнень при виконанні синусліфтингу і потребує тривалішого післяопераційного контролю та дообстеження і за необхідності профільного лікування у лікаря-стоматолога.

Отримані результати свідчать про можливість використання RANKL для формування групи ризику пацієнтів, що потребують стоматологічного лікування після видалення кіст ВЩС.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі поглиблені теоретичні знання з патогенезу кістозних утворень ВЩС, з уточненням значення окремих сприяючих факторів в їх розвитку, включаючи активність запалення в прилеглий до утворення кістковій тканині за результатами визначення у стінках видаленої кісти рівнів маркера деструкції кістки RANKL, і в розробці, на цій основі, удосконалення діагностики та лікування пацієнтів з кістами ВЩС.

1. Установлено, що у пацієнтів із псевдокістами ВЩС, каріозні зміни з ураженням глибоких структур верхніх премоларів та молярів, на стороні ураженої пазухи, виявляється суттєво частіше (92,9% випадків), ніж у пацієнтів із ретенційними кістами (18,2% пацієнтів) ($p < 0,05$).

2. У пацієнтів з розташуванням кіст у нижніх відділах ВЩС випинання коренів молярів та премоларів в порожнину пазухи спостерігається у 2,5 рази частіше (42,1%) та тонший шар кістки над ними – $1,9 \pm 0,92$ мм, у порівнянні з тими, де кісти локалізуються в інших ділянках ВЩС – 3 (18,7%) випадки випинання та $3,4 \pm 1,09$ мм – середня товщина кістки ($p < 0,05$).

3. Імуногістохімічними дослідженнями з антитілами до загального цитокератину (PanCK AE1/AE3) та за результатами PAS-реакції доведено, що епітелій ретенційної кісти ВЩС, у більшості випадків, зберігає свою слизоутворюючу функцію, навіть у випадку часткової метаплазії та атрофії, в той час, як епітелій псевдокісти майже повністю її втрачає. ІГХД з МАК до CD3 і CD68 показали, що інтенсивність інфільтрації стінки псевдокіст Т-лімфоцитами достовірно вища у порівнянні з ретенційними – $2,6 \pm 0,24$ та $1,4 \pm 0,24$ бали ($p < 0,05$), а інфільтрація макрофагами не мала достовірної різниці – відповідно $2,0 \pm 0,31$ та $1,6 \pm 0,24$ бали ($p > 0,05$).

4. Вперше встановлено, що середній показник вмісту маркера деструкції кістки RANKL у стінках ретенційних кіст у 2,2 рази менший у порівнянні з псевдокістами і складає відповідно $32,2 \pm 5,1$ пг/мкг протеїну та – $71,7 \pm 31,1$ пг/мкг

протеїну ($p < 0,05$). Усереднений рівень RANKL в стінках кіст у пацієнтів із наявністю дентальної патології суттєво перевищує такий у осіб без ознак ураження глибоких структур зуба і становить $80,65 \pm 34,22$ пг/мкг протеїну та $33,10 \pm 4,35$ пг/мкг протеїну відповідно, що може свідчити про одонтогенну первинну ініціацію запального процесу в їх утворенні.

5. Доведено, що пороговий вміст RANKL у стінках кіст ВЩС, який свідчить про наявність процесів деструкції або ремоделювання кістки у прилеглих до кістки ділянках верхньої щелепи, складає 51,50 пг/мкг протеїну і перевищення цього показника характерно для одонтогенної кістозної патології ВЩС.

6. Установлено, що ступінь кореляції між показниками RANKL у тканинах кіст, у виділеннях з носа і в плазмі крові слабкий (коефіцієнт лінійної кореляції $r_1 = 0,277$ та $r_2 = 0,103$ відповідно), що свідчить про відсутність суттєвого впливу одонтогенного запального фактору на гомеостаз організму за досліджуваними показниками.

7. Визначення підвищеного рівня RANKL у стінках кіст ВЩС під час їх видалення є ефективним методом діагностики ремоделювання прилеглої кістки верхньої щелепи та може бути маркером наявності одонтогенного запального процесу в ній.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Показники вмісту маркера деструкції кістки у тканинах видалених кіст ВЩС є однією із ознак для диференціації генезу кістозного утворення у пазусі, і у випадках, коли рівень RANKL в тканинах кісти 51,50 пг/мкг протеїну і більше – хворий потребує дообстеження і за необхідності лікування у лікаря-стоматолога.

На основі визначення рівня RANKL в тканинах кісти ВЩС, удосконалено диференційну діагностику генезу кістозних утворень ВЩС на момент їх видалення, і, відповідно, уточнено профільність лікування таких пацієнтів після втручання, що особливо важливо при запланованих синусліфтингу чи дентальній імплантації.

Визначення рівня RANKL у стінках видалених кіст ВЩС може застосовуватись в практичній оториноларингології як лабораторний тест для виявлення одонтогенності кістозного процесу.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Заболотний ДІ, Лайко АА, Науменко ОМ, Гончарук ОМ, Заболотна ДД, Ткаліна АВ, Гавриленко ЮВ, Шух ЛА, Юревич НО, Цвірінько ІР, Ісмагілов ЕР- Етіологія, патогенез, клініка та лікування хвороб клиноподібної пазухи / К.: Логос, 2018. 162 с.
2. Заболотний ДІ, Мітін ЮВ, Безшапочний СБ, Дєєва ЮВ. Оториноларингологія: підручник. 4-е видання К.: Медицина, 2020. 472 с.
3. Задорожна ІВ, Поворознюк В.В. Поширеність та інтенсивність карієсу зубів у дітей України. Боль. Суставы. Позвоночник. 2014; 1-2(13-14): 26-9.
4. Косаковський А, Юрочко Ф, Копанська Д. Комп'ютерна томографія носа та навколоносових пазух. Практика оториноларинголога. Львів.: Видавництво «МС», 2019. 72 с.
5. Криничко ЛР, Науменко ОМ, Криничко ЛР. Показатели вентиляции верхнечелюстной пазухи в послеоперационном периоде при мицетоме и кисте верхнечелюстной пазухи. Журнал вушних, носових і горлових хвороб. 2015; 4: 47–51.
6. Науменко АН, Криничко ЛР, Мохаммед Резмак КФ. Оценка воздухообмена в верхнечелюстной пазухе в послеоперационном периоде при эндоназальном хирургическом доступе через нижний и средний носовые ходы. Оториноларингологія. 2018; 2: 43-49.
7. Шкорботун ЯВ. Клініко-морфологічне обґрунтування малоінвазивних періостзберігаючих хірургічних технологій в лікуванні пацієнтів з патологією верхньощелепного синуса [дисертація]. Київ. 2023.
8. Шкорботун ЯВ. Рентгенологічні Особливості Мукоперіосту Альвеолярної Бухти Верхньощелепного Синусу, Як Фактор Ризику Розвитку Інтраопераційних Ускладнень При Субантральній Аугментації Кістки. Український журнал медицини, біології та спорту. 2018; 3(1): 199-206. doi: 10.26693/jmbs03.01.199.

9. Aghaee F, Moudi E, Vahdani N, Bijani A, Haghanifar S. Evaluation of Anatomical Variations of the Maxillary Sinus in Patients With and Without Mucous Retention Cyst. *Ear Nose Throat J.* 2023; 16:1455613231206284. doi: 10.1177/01455613231206284. PMID: 37843070.
10. Albu S. Symptomatic maxillary sinus retention cysts: should they be removed?. *Laryngoscope.* 2010;120(9):1904-1909. doi:10.1002/lary.21040.
11. Anitua E, Alkhraisat MH, Torre A et al. 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;26(3):276-283. doi:10.4317/medoral.24155.
12. Antunes MB, Cohen NA. Mucociliary clearance—a critical upper airway host defense mechanism and methods of assessment. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2007;7:5–10.
13. Asquino N, Vigil G, Pereira-Prado, Bueno Rossy LA, Bologna-Molina R. Bone resorption in periodontal disease: the role of RANK, RANKL and OPG. A literature review. *Odontoestomatologia.* 2022;24(40):1-13. doi: 10.22592/ode2022n40e316.
14. Bal M, Berkiten G, Uyanik E. Mucous retention cysts of the paranasal sinuses. *Hippokratia.* 2014;18(4):379.
15. Bal M, Salturk Z, Bal GC, Berkiten G, Atar Y, Sunnetci G. Mucous retention cysts in the paranasal sinuses: A retrospective study. *Otolaryngology Online Journal.* 2016; 6(2).
16. Bell GW, Joshi BB, Macleod RI. Maxillary sinus disease: diagnosis and treatment. *Br Dent J.* 2011;210(3):113-118. doi:10.1038/sj.bdj.2011.47.
17. Beyers JA. Some Questions In Treatment Of Cysts Of The Maxillary Sinus. *KRS Journal of Medicine.* 2022;2(3):11-15.
18. Bhattacharyya N. Do maxillary sinus retention cysts reflect obstructive sinus phenomena? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000;126:1369–1371.
19. Bradford M. A rapid and sensitive for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal. Biochem.* 1976;78:248-254. doi.org/10.1016/0003-2697(76)90527-3.

20. Cafiero C, Spagnuolo G, Marenzi G, Martuscelli R, Colamaio M, Leuci S. Predictive Periodontitis: The Most Promising Salivary Biomarkers for Early Diagnosis of Periodontitis. *J Clin Med.* 2021;10(7):1488. Published 2021 Apr 3. doi:10.3390/jcm10071488.
21. Cakur B, Sümbüllü MA, Durna D. Relationship among Schneiderian membrane, Underwood's septa, and the maxillary sinus inferior border. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2013;15(1):83–87. doi: 10.1111/j.1708-8208.2011.00336.x.
22. Capra, G. G., Carbone, P. N., & Mullin, D. P. (2012). Paranasal sinus mucocele. *Head and neck pathology*, 6, 369-372.
23. Chan HL, Suarez F, Monje A, Benavides E, Wang HL. Evaluation of maxillary sinus width on cone-beam computed tomography for sinus augmentation and new sinus classification based on sinus width. *Clin Oral Implants Res.* 2014;25(6):647-652. doi:10.1111/clr.12055.
24. Cheng L, Zhang L, Yue L et al. Expert consensus on dental caries management. *International Journal of Oral Science.* 2020;14(1):17. doi.org/10.1038/s41368-022-00167-3.
25. Chen B, Wu W, Sun W, Zhang Q, Yan F, Xiao Y. RANKL expression in periodontal disease: where does RANKL come from?. *Biomed Res Int.* 2014;2014:731039. doi:10.1155/2014/731039.
26. Chua HH, Tuan Sharif SE, Wan Ismail WFN et al. Evaluation of the Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa B Ligand (RANKL) Expression in Osteosarcoma and Its Association with the Clinicopathological Data. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP.* 2021;22(3):741–747. doi.org/10.31557/APJCP.2021.22.3.741.
27. Dabbs D/ *Diagnostic Immunohistochemistry*, 4th Edition Theranostic and genomic applications.-2014.-960p.
28. Datta RK, Viswanatha B, Shree Harsha M. Caldwell Luc Surgery: Revisited. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016;68(1):90-93. doi:10.1007/s12070-015-0883-y.

29. Dinç ME, Bayar Muluk N, Vonakis BM. Physiology of the nose and paranasal sinuses. *All Around the Nose: Basic Science, Diseases and Surgical Management*. 2020;57-63. doi.org/10.1007/978-3-030-21217-9_6.
30. El-Anwar MW, Raafat A, Almolla RM, Alsowey AM, Elzayat S. Maxillary sinus ostium assessment: A CT study. *Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine (Online)*. 2018 r.;49(4):p. 1009–1013.
31. 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;35(4):467-473. doi:10.1177/1945892420964096.
32. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020. *Rhinology*. 2020;58(29):1-464.
33. 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
34. Garip H, Aktop S, Gönül O, Göker K. Treatment Approaches for Odontogenic Cysts of the Maxillary Sinus [Internet]. *A Textbook of Advanced Oral and Maxillofacial Surgery Volume 2*. InTech; 2015. Available from: <http://dx.doi.org/10.5772/59087>.
35. Gaskins RE. A surgical staging system for chronic sinusitis. *Am J Rhinol* 1992;6:5-12.
36. Giotakis EI, Weber RK. Cysts of the maxillary sinus: a literature review. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2013;3(9):766-771. doi:10.1002/alr.21177.
37. Goanță CM, Cîrpaciu D, Tușaliu M, Budu VA. Maxillary antrostomy – procedures and complications. *Archives of the Balkan Medical Union*, 2017, 52(2):11-15.
38. Grayson JW, Hopkins C, Mori E, Senior B, Harvey RJ. Contemporary Classification of Chronic Rhinosinusitis Beyond Polyps vs No Polyps: A Review [published correction appears in *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020 Sep 1;146(9):876. doi: 10.1001/jamaoto.2020.2776.]. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020;146(9):831-838. doi:10.1001/jamaoto.2020.1453.
39. Gregurić T, Trkulja V, Baudoin T, Grgić MV, Šmigovec I, Kalogjera L. Association between computed tomography findings and clinical symptoms in chronic rhinosinusitis

with and without nasal polyps. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2017;274(5):2165-2173. doi:10.1007/s00405-016-4446-y.

40. Güneş S, Akidil AÖ, Erdem İ, Olgun B, Çelik M, Yazıcı Z M. Retansiyon Kistleri ile Rinosinüzit Korelasyonu. *Medical Journal of Bakirkoy*. 2019;15(1).

41. Ha EG, Jeon KJ, Choi H, Lee C, Choi YJ, Han SS. Automatic diagnosis of retention pseudocyst in the maxillary sinus on panoramic radiographs using a convolutional neural network algorithm. *Sci Rep*. 2023;13(1):2734. doi: 10.1038/s41598-023-29890-5. PMID: 36792647.

42. Han MH, Chang KH, Lee CH, et al. Cystic expansile masses of the maxilla: differential diagnosis with CT and MR. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995;2:333–8.

43. Harar RPS, Chadha NK, Rogers G. Are maxillary mucosal cysts a manifestation of inflammatory sinus disease? *J Laryngol Otol*. 2007;25:1–4.

44. Hardillo JA, Vander Velden LA, Knecht PP. Denker operation is an effective surgical approach in managing juvenile nasopharyngeal angiofibroma. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2004;113(12):946-950. doi:10.1177/000348940411301202.

45. Hartenbach FARR, Velasquez É, Nogueira FCS, Domont GB, Ferreira E, Colombo APV. Proteomic analysis of whole saliva in chronic periodontitis. *J Proteomics*. 2020;213:103602. doi:10.1016/j.jprot.2019.103602.

46. Hong DGK, Oh JH. Recent advances in dental implants. *Maxillofac Plast Reconstr Surg*. 2017;39(1):33. Published 2017 Nov 5. doi:10.1186/s40902-017-0132-2.

47. Human TNFSF11 ELISA Kit (RANKL) Protocol Book. Abcam. 2024. Available at: <https://www.abcam.com/en-us/products/elisa-kits/human-tnfsf11-elisa-kit-rankl-ab213841>.

48. Ito E, Iha K, Yoshimura T et al. Early diagnosis with ultrasensitive ELISA. *Advances in clinical chemistry*. 2021;101:121–133. doi.org/10.1016/bs.acc.2020.06.002.

49. Johnston WC, Stoopack JC. Globulomaxillary cyst invading the maxillary antrum. Report of case. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1966;5:675–81. 85. Hertz J. Globulomaxillary cyst invading the maxillary sinus. Report of two cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1963;16:392–6.

50. Kanagalingam J, Bhatia K, Georgalas C et al. Maxillary mucosal cyst is not a manifestation of rhinosinusitis: results of a prospective three-dimensional CT study of ophthalmic patients. *Laryngoscope*. 2009;119:8-12. doi:10.1002/lary.20037.
51. Kang SH, Kim BS, Kim Y. Proximity of Posterior Teeth to the Maxillary Sinus and Buccal Bone Thickness: A Biometric Assessment Using Cone-beam Computed Tomography. *J Endod*. 2015;41(11):1839-1846. doi:10.1016/j.joen.2015.08.011.
52. Kar M, Bayar Muluk N, Alqunaee M, Manole F, Cingi C. Functional Endoscopic Sinus Surgery: Key Points for Safer Surgery. *Ear Nose Throat J*. 2024;103(3_suppl):5S-14S. doi:10.1177/01455613241287280.
53. Kendler DL, Cosman F, Stad RK et al. Denosumab in the Treatment of Osteoporosis: 10 Years Later: A Narrative Review. *Advances in therapy*. 2020;39(1):58–74. doi.org/10.1007/s12325-021-01936-y.
54. Kennedy DW. Prognostic factors, outcomes and staging in ethmoid sinus surgery. *Laryngoscope* 1992;102(Suppl 57):1-18.
55. Kilic C, Kamburoglu K, Yuksel SP, Ozen T. An Assessment of the Relationship between the Maxillary Sinus Floor and the Maxillary Posterior Teeth Root Tips Using Dental Cone-beam Computerized Tomography. *Eur J Dent*. 2010;4(4):462-467.
56. Kim SB, Yun PY, Kim YK. Clinical evaluation of sinus bone graft in patients with mucous retention cyst. *Maxillofac Plast Reconstr Surg*. 2016; 38:35.
57. Kim SJ, Park JS, Kim HT, et al. Clinical features and treatment outcomes of dental implant-related paranasal sinusitis:A 2-year prospective observational study. *Clin Oral Implants Res*. 2016;27:e100–e104.
58. Kim SM, Eo MY, Cho YJ, Kim YS, Lee SK. Differential protein expression in the secretory fluids of maxillary sinusitis and maxillary retention cyst. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2017;274(1):215-222. doi:10.1007/s00405-016-4167-2.
59. Kirkham-Ali K, La M, Sher J, Sholapurkar A. Comparison of cone-beam computed tomography and panoramic imaging in assessing the relationship between posterior maxillary tooth roots and the maxillary sinus: A systematic review. *J Investig Clin Dent*. 2019;10(3):e12402. doi:10.1111/jicd.12402.

60. Kiyokawa K, Kiyokwa M, Sakaguchi S, Fukaya T, Rikimaru H. Endoscopic maxillary sinus lift without vestibular mucosal incision or bone graft. *J Craniofac Surg*. 2009;20(5):1462-1467. doi:10.1097/SCS.0b013e3181b09a8b.
61. Koeller KK. Radiologic Features of Sinonasal Tumors. *Head Neck Pathol*. 2016;10:1–12.
62. Kwon T, Lamster IB, Levin L. Current Concepts in the Management of Periodontitis. *Int Dent J*. 2021;71(6):462-476. doi:10.1111/idj.12630.
63. Lal D, Keim P, Delisle J, et al. Mapping and comparing bacterial microbiota in the sinonasal cavity of healthy, allergic rhinitis, and chronic rhinosinusitis subjects. *Int Forum Allergy Rhinol* 2017;7:561-9.
64. Landsberg R, Warman M, Margulis A, Masalha M. The Rationale for Endoscopic Inferior Meatal Antrostomy. *Journal for Oto-Rhino-Laryngology and its Related Specialties*. 2019;81(1):41-47. doi:10.1159/000496087
65. Lin YH, Yang YC, Wen SC, Wang HL. The influence of sinus membrane thickness upon membrane perforation during lateral window sinus augmentation. *Clin Oral Implants Res*. 2016;27(5):612-617. doi:10.1111/clr.12646.
66. Lindsay JR. Non-secreting cysts of the maxillary sinus mucosa. *Laryngoscope*. 1942;52:84– 100.
67. Liu Q, Lu X, Bo M, Qing H, Wang X, Zhang L. The microbiology of chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps. *Acta OtoLaryngologica* 2014;134:1251-8.
68. Lorkiewicz-Muszyńska D, Kociemba W, Rewekant A, et al. Development of the maxillary sinus from birth to age 18. Postnatal growth pattern. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2015;79(9):1393-1400. doi:10.1016/j.ijporl.2015.05.032.
69. 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;218:69-82. doi:10.1016/j.aanat.2018.01.008
70. Lund VJ, Kennedy DW. Staging for rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1997;117(3 Pt 2):S35-S40. doi:10.1016/S0194-59989770005-6

71. Mamatha H, Shamasunder NM, Bharathi MB, Prasanna LC (2010) Variations of ostiomeatal complex and its applied anatomy: a CT scan study. *Indian J Sci Technol* 3:8 ISSN 0974-6846.
72. Marçal Vieira EM, de Moraes S, de Musis CR, et al. Frequency of Maxillary Sinus Mucous Retention Cysts in a Central Brazilian Population. *J Dent (Shiraz)*. 2015;16(3):169-174.
73. Mathur VP, Dhillon JK. Dental Caries: A Disease Which Needs Attention. *Indian J Pediatr*. 2018;85(3):202-206. doi:10.1007/s12098-017-2381-6.
74. May M, Levine HL, Mester SJ, Schaitkin B. Complications of endoscopic sinus surgery: analysis of 2108 patients--incidence and prevention. *Laryngoscope*. 1994;104(9):1080-1083. doi:10.1288/00005537-199409000-00006.
75. Meer S, Altini M. Cysts and pseudocysts of the maxillary antrum revisited. *SADJ*. 2006;61(1):10-13.
76. Menezes JD, Moura LB, Pereira-Filho VA, Hochuli-Vieira E. Maxillary Sinus Mucocele as a Late Complication in Zygomatic-Orbital Complex Fracture. *Craniomaxillofac Trauma Reconstr*. 2016;9(4):342-344. doi:10.1055/s-0036-1582453.
77. Moon IJ, Kim SW, Han DH, et al. Mucosal cysts in the paranasal sinuses: long-term follow-up and clinical implications. *Am J Rhinol Allergy*. 2011;25(2):98-102. doi:10.2500/ajra.2011.25.3567.
78. Munkholm M, Mortensen J. Mucociliary clearance: pathophysiological aspects. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2014;34(3):171-177. doi:10.1111/cpf.12085.
79. Nagy V, Penninger JM. The rankl-rank story. *Gerontology*. 2015;61(6): 534-542. doi.org/10.1159/000371845.
80. Niu L, Wang J, Yu H, Qiu L. New classification of maxillary sinus contours and its relation to sinus floor elevation surgery. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2018;20(4):493-500. doi:10.1111/cid.12606.
81. Nishida D, Arai A, Zhao L, Yang M, Nakamichi Y, Horibe K, et al. RANKL/OPG ratio regulates odontoclastogenesis in damaged dental pulp. *Sci Rep*. 2021;11(1):4575. doi:10.1038/s41598-021-84354-y.

82. Orlandi RR, Kingdom TT, Smith TL, et al. International consensus statement on allergy and rhinology: rhinosinusitis 2021. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2021 Mar;11(3):213-739. doi: 10.1002/alr.22741
83. Pallanch J, Jorissen M. Objective assessment of nasal function. In: Flint PW, Haughey BH, Lund V, Niparko JK, Robbins KT, Thomas JR, Lesperance MM, editors. *Cummings otolaryngology head and neck surgery.* 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015.
84. Pauwels R, Jacobs R, Singer SR, Mupparapu M. CBCT-based bone quality assessment: are Hounsfield units applicable?. *Dentomaxillofac Radiol.* 2015;44(1):20140238. doi:10.1259/dmfr.20140238.
85. Penttilä M. Accessory maxillary ostium repair using middle turbinate flap: a case series of 116 patients with chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2018 Oct;8(10):1204-1210. doi: 10.1002/alr.22159.
86. Pezato R, Voegels RL, Pignatari S, et al. Nasal Polyposis: More than a Chronic Inflammatory Disorder-A Disease of Mechanical Dysfunction-The São Paulo Position. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2019;23(2):241-249. doi:10.1055/s-0038-1676659.
87. Pierse JE, Stern A. Benign cysts and tumors of the paranasal sinuses. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2012;24(2):249-ix. doi:10.1016/j.coms.2012.01.007
88. Pignataro L, Mantovani M, Torretta S, et al. ENT assessment in the integrated management of candidate for (maxillary) sinus lift. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2008; 28:110–119.
89. Prasetyo A, Sadhana U, Budiman J. Nasal Mucociliary Clearance in Smokers: A Systematic Review. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2021;25(1):e160-e169. doi:10.1055/s-0040-1702965.
90. Racette SD, Wijewickrama RC, Jayaprakash V, et al. Correlation of Symptoms, Clinical Signs, and Biomarkers of Inflammation in Postsurgical Chronic Rhinosinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2017;126(6):455-462. doi:10.1177/0003489417701939

91. Rahpeyma A, Khajehahmadi S. Open Sinus Lift Surgery and the Importance of Preoperative Cone-Beam Computed Tomography Scan: A Review. *J Int Oral Health*. 2015 Sep;7(9):127-33.
92. Rancitelli D, Borgonovo AE, Cicciù M, et al. Maxillary Sinus Septa and Anatomic Correlation With the Schneiderian Membrane. *J Craniofac Surg*. 2015;26(4):1394-1398. doi:10.1097/SCS.0000000000001725.
93. Rasp G, Thomas PA, Bujia J. Eosinophil inflammation of the nasal mucosa in allergic and non-allergic rhinitis measured by eosinophil cationic protein levels in native nasal fluid and serum. *Clinical & Experimental Allergy*. 1994;24(12):1151-1156. doi.org/10.1111/j.1365-2222.1994.tb03321.x.
94. Ritter A, Rozendorn N, Avishai G et al. Preoperative Maxillary Sinus Imaging and the Outcome of Sinus Floor Augmentation and Dental Implants in Asymptomatic Patients. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*. 2020;129(3):209–215. doi.org/10.1177/0003489419883292.
95. Rodrigues CD, Freire GF, Silva LB, Fonseca da Silveira MM, Estrela C. Prevalence and risk factors of mucous retention cysts in a Brazilian population. *Dentomaxillofac Radiol*. 2009;38(7):480-483. doi:10.1259/dmfr/48774803.
96. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology Seven edition/edited by J.Rosai-Elsevier Inc, 2011.Vol 1, Ch. 2,3-p.25-93.
97. Saleh H, Lund VJ. Benign Maxillary Sinus Masses. *The Maxillary Sinus*.2011; 88-103. DOI: 10.1055/b-0034-80759.
98. San Nicoló M, Högerle C, Gellrich D et al. The time course of nasal cytokine secretion in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD) undergoing aspirin desensitization: preliminary data. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2020;277:445-452. doi.org/10.1007/s00405-019-05704-1.
99. 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;25(6):762-769. doi:10.1097/ID.0000000000000485.

100. Schneider JS, Day A, Clavenna M, Russell PT, Duncavage J. Early Practice: External Sinus Surgery and Procedures and Complications. *Otolaryngol. Clin North Am* 2015; 48:839-50.
101. 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;32(6):1324-1332. doi:10.11607/jomi.5854.
102. Schuknecht HF, Lindsay JR. Benign Cysts Of The Paranasal Sinuses. *Arch Otolaryngol*. 1949;49(6):609–630. doi:10.1001/archotol.1949.03760120036004
103. Schvartzman Cohen R, Goldberger T, Merzlak I, et al. The Development of Large Radicular Cysts in Endodontically Versus Non-Endodontically Treated Maxillary Teeth. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(9):991. Published 2021 Sep 20. doi:10.3390/medicina57090991
104. Schwartz-Arad D, Herzberg R, Dolev E. The prevalence of surgical complications of the sinus graft procedure and their impact on implant survival. *J Periodontol*. 2004;75: 511–516.
105. 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;160(5):1101-1104. doi:10.2214/ajr.160.5.8470585.
106. Shahi S, Devkota A, Bhandari TR, Pantha T, Gautam D. Rare giant maxillary mucocele: A rare case report and literature review. *Ann Med Surg (Lond)*. 2019;43:68-71. Published 2019 Jun 1. doi:10.1016/j.amsu.2019.05.013.
107. Shkorbotun VO, Nachesa YS, Levchuk NI. The role of bone inflammation in the pathogenesis of maxillary sinus cyst formation. *Wiad Lek*. 2024;77(11):2245-2251. doi:10.36740/WLek/197104.
108. Shkorbotun VO, Nachesa YS. Bone resorption marker RANKL in the diagnosis and treatment of patients with maxillary sinus cysts. *Inter Collegas*. 2024;11(3):6p. In press. doi:10.35339/ic.11.3.shn.

109. 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.
110. Shkorbotun VO, Nachesa YS, Shkorbotun YV. Radiological features of the location of cystic formations in the maxillary sinus and their relationship with alveolar bone pathology of the upper jaw. *Clin. and prev. med.* [Internet]. 2024Mar.15;(1):39-6. doi:10.31612/2616-4868.1.2024.05.
111. Shkorbotun VO, Shkorbotun YV. Periosteum Preservation Approach In Endoscopic Sinus Surgery Before Subantral Bone Augmentation. *Azerbaijan medical journal.* 2022;62 (05):1649-56.
112. Shkorbotun VO, Shkorbotun YV. Periosteum Preservation Approach In Endoscopic Sinus Surgery Before Subantral Bone Augmentation. *Azerbaijan medical journal.* 2022;62 (05):1649-56.
113. Shkorbotun YV. Maxillary Sinus Cyst as a Risk Factor for Osteomeatal Complex Block. *Otorhinolaryngology.* 2021;1(4):54-61. doi: 10.37219/2528-8253-2021-4-54.
114. Shkorbotun YV. X-ray Features of the Mucoperiastole of the Alveolar Bay of the Maxillary Sinus, as a Risk Factor for Developing Intraoperative Complications in Subantral Bone Augmentation. *Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sports.* 2018;3(1):199-206. DOI: 10.26693/jmbs03.01.199 [In Ukrainian].
115. Sims NA, Quinn JM. Osteoimmunology: oncostatin M as a pleiotropic regulator of bone formation and resorption in health and disease. *Bonekey Rep.* 2014;3:527. Published 2014 May 14. doi:10.1038/bonekey.2014.22.
116. Singh K, Rao J, Afsheen T, Tiwari B. Survival rate of dental implant placement by conventional or flapless surgery in controlled type 2 diabetes mellitus patients: A systematic review. *Indian J Dent Res.* 2019;30(4):600-611. doi:10.4103/ijdr.IJDR_606_17.
117. Siwach P, Joy T, Gaikwad S, Meshram V. Postoperative maxillary cyst. *Indian J Dent Res.* 2020;31(1):157-9. doi: 10.4103/ijdr.IJDR_259_18. PMID: 32246701.

118. Speight PM. Dentigerous cyst. Shear's Cysts of the oral and maxillofacial regions. 5th ed. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2022. p. 62–83.
119. Sproson EL, Thomas KM, Lau LC, Harries PG, Howarth PH, Salib RJ. Common airborne fungi induce species-specific effects on upper airway inflammatory and remodelling responses. *Rhinology* 2016;54:51-5.
120. Stana AH, GAG OLS, Ciobanu G, Porumb A, Cioban CG, Popovici RA, Moga A. Applications of Imaging Technologies in Maxillary Cyst Assessment. *Revista de chimie*. 2017;68(5):1130-1136.
121. Steigmann L, Maekawa S, Sima C, Travan S, Wang CW, Giannobile WV. Biosensor and Lab-on-a-chip Biomarker-identifying Technologies for Oral and Periodontal Diseases. *Front Pharmacol*. 2020;11:588480. Published 2020 Nov 9. doi:10.3389/fphar.2020.588480.
122. Stevens WW, Peters AT, Tan BK, et al. Associations Between Inflammatory Endotypes and Clinical Presentations in Chronic Rhinosinusitis. *The Jof Allergy and Clin Immunol In Practice*. 2019, 10.1016/j.jaip.2019.05.009
123. Takegahara N, Kim H, Choi Y. RANKL biology. *Bone*. 2020;159:116353. doi.org/10.1016/j.bone.2022.116353.
124. Testori T, Scaini R, Deflorian M, et al. Mucosal cyst aspiration in conjunction with maxillary sinus elevation: A clinical cohort study. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2024;26(3):564-570. doi:10.1111/cid.13315.
125. Testori T. Maxillary sinus surgery: Anatomy and advanced diagnostic imaging. *J Implant and Reconstructive Dent*. 2011;2:6-14.
126. 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;42(3):371-377. doi:10.1016/j.joen.2015.10.017.
127. Tos M, Mogensen Chr. Mucus production in the nasal sinuses. *Acta Oto-Laryngologica*. 1978;86(sup360):131-134. doi.org/10.3109/00016487809123497.

128. Tsukasaki M, Takayanagi H. Osteoimmunology: evolving concepts in bone-immune interactions in health and disease. *Nat Rev Immunol* 2019;19:626–642. doi.org/10.1038/s41577-019-0178-8.
129. Udagawa N, Koide M, Nakamura M et al. Osteoclast differentiation by RANKL and OPG signaling pathways. *Journal of bone and mineral metabolism*. 2021;39(1):19–26. doi.org/10.1007/s00774-020-01162-6.
130. Van Bruaene N, C PN, Van Crombruggen K, et al. Inflammation and remodelling patterns in early stage chronic rhinosinusitis. *Clin Exp Allergy*. 2012;42(6):883-890. doi:10.1111/j.1365-2222.2011.03898.x.
131. Vickery TW, Ramakrishnan VR, Suh JD. The Role of Staphylococcus aureus in Patients with Chronic Sinusitis and Nasal Polyposis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2019;19(4):21. doi: 10.1007/s11882-019-0853-7.
132. Vinay K, Abul KA, Jon CA, et al. Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease. 10th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2021.
133. Wang CY, Wang BB, Yao XL, et al. Mucous gland cyst in uncinate process. *Chin Med J (Engl)*. 2019;132(5):604-605. doi:10.1097/CM9.000000000000104.
134. Wang JH, Jang YJ, Lee BJ. Natural course of retention cysts of the maxillary sinus: long-term follow-up results. *Laryngoscope*. 2007;117(2):341-344. doi:10.1097/01.mlg.0000250777.52882.7a.
135. Whyte A, Boeddinghaus R. The maxillary sinus: physiology, development and imaging anatomy [published correction appears in *Dentomaxillofac Radiol*. 2019 Dec;48(8):20190205c. doi: 10.1259/dmfr.20190205.c.]. *Dentomaxillofac Radiol*. 2019;48(8):20190205. doi:10.1259/dmfr.20190205.
136. Wormald PJ. Endoscopic sinus surgery. Third ed. Stuttgart New York: Thieme; 2013. Available from: <http://dx.doi.org/10.1055/b-002-74292>.
137. Wu X, Li F, Dang L et al. RANKL/RANK System-Based Mechanism for Breast Cancer Bone Metastasis and Related Therapeutic Strategies. *Frontiers in cell and developmental biology*. 2020;8:76. doi.org/10.3389/fcell.2020.00076.

138. Zhang Q, Zhang N, Liu D. Preliminary clinical investigation of coblation-assisted functional endoscopic sinus surgery for chronic sinusitis and nasal polyps. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*.2011;25(23):1087-9. Chinese.
139. Zinreich SJ. Imaging for staging of rhinosinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl*. 2004;193:19-23. doi:10.1177/00034894041130s506.

ДОДАТОК А

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Статті:

1. 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.
2. Shkorbotun VO, Nachesa YS, Shkorbotun YV. Radiological features of the location of cystic formations in the maxillary sinus and their relationship with alveolar bone pathology of the upper jaw. *Clin. and prev. med.* [Internet]. 2024Mar.15;(1):39-6. doi:10.31612/2616-4868.1.2024.05.
3. Shkorbotun VO, Nachesa YS. Bone resorption marker RANKL in the diagnosis and treatment of patients with maxillary sinus cysts. *Inter Collegas.* 2024;11(3):6p. In press. doi:10.35339/ic.11.3.shn.
4. Shkorbotun VO, Nachesa YS, Levchuk NI. The role of bone inflammation in the pathogenesis of maxillary sinus cyst formation. *Wiad Lek.* 2024;77(11):2245-2251. doi:10.36740/WLek/197104

Тези доповідей:

1. Шкорботун В.О., Дядик О.А., Начеса Я.С. «Дослідження окремих імуногістохімічних факторів запалення кіст верхньощелепного синусу» Матеріали науково-практичної конференції оториноларингологів України «Сучасні технології діагностики та лікування в оториноларингології», присвяченої 30-річчю з дня заснування національної академії медичних наук України, м. Львів, 1-3 жовтня 2023 р. с.155-156.

2. Шкорботун В.О., Начеса Я.С., Левчук Н.І. «Використання RANKL для виявлення запалення кісткової тканини у пацієнтів з кістами верхньощелепного синусу». Матеріали науково-практичної конференції оториноларингологів України «Діагностика та лікування в оториноларингології в сучасних умовах», м. Івано-Франківськ, 30 вересня – 1 жовтня 2024 р. с. 143-144.

ДОДАТОК Б

ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

Основні положення дисертації обговорювались на науково-практичних конференціях: науково-практична конференція «Сучасні аспекти розвитку персоніфікованої медицини: виклики сьогодення і погляд у майбутнє» 01-02 листопада 2023 року, м. Київ, науково-практична конференція з міжнародною участю «YOUNG SCIENCE 5.0» 24 травня 2024 року, м. Київ, і впроваджені в лікувальний процес отоларингологічного відділення комунального некомерційного підприємства «Київська міська клінічна лікарня №9» та навчальний процес на циклах спеціалізації та тематичного удосконалення на кафедрі оториноларингології НУОЗ України імені П.Л.Шупика.

ДОДАТОК В

АКТИ ВПРОВАДЖЕНЬ



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор НУОЗ України

імені П. Л. Шупика, професор,

чл.-кор. НАМН України

Вдовиченко Ю. П.

«10» 02 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Найменування пропозиції для впровадження:** Окремі аспекти патогенезу одонтогенних кіст слизової оболонки верхньощелепного синусу з врахуванням показника в тканинах кістозних утворень - маркера деструкції кістки RANKL.
- 2. Ким запропоновано, адреса, виконавці:** НУОЗ України імені П. Л. Шупика, 04112, Київ, Дорогожицька, 9.
- 3. Автори:** Шкорботун В. О., Начеса Я. С.
- 4. Джерело інформації:** Shkorbotun VO, Nachesa YS. Bone resorption marker RANKL in the diagnosis and treatment of patients with maxillary sinus cysts. Inter Collegas. 2024;11(3):6p. In press. doi:10.35339/ic.11.3.shn.
- 5. Де та коли впроваджено:** в навчальний процес кафедри оториноларингології з 2023 по 2024 рр.
- 6. Ефективність впровадження:** удосконалення та доповнення навчальних програм слухачів щодо знань про патогенез та підвищення якості лікування пацієнтів з кістами верхньощелепного синусу. Розробки включені в навчальні програми ТУ, спеціалізації, стажування та інтернатури з отоларингології.
- 7. Зауваження, пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:
Завідувач кафедри оториноларингології,
професор

Володимир ШКОРБОТУН

«Затверджую»
Директор
КНП «Київська міська
клінічна лікарня №9»
С. Л. Нечипорчук
«11» 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції:** Використання RANKL у пацієнтів з кістами верхньощелепного синусу для виявлення ознак одонтогенності процесу і удосконалення на цій основі післяопераційного їх лікування.
2. **Джерело інформації та вид інновації:** Shkorbotun VO, Nachesa YS. Bone resorption marker RANKL in the diagnosis and treatment of patients with maxillary sinus cysts. Inter Collegas. 2024;11(3):6p. In press. doi:10.35339/ic.11.3.shn.
3. **Автори інновації:** Шкорботун В. О., Начеса Я. С.
4. **Місце впровадження:** КНП «Київська міська клінічна лікарня №9»
Назва структурного підрозділу: отоларингологічне відділення
5. **Термін впровадження:** 01.05.2024 – 02.12.2024 р.
6. **Результати впровадження:**
- за даними авторів (розробників) - за результатами впровадження в КМКЛ №9

Метод дозволяє виявляти пацієнтів з кістами верхньощелепного синусу одонтогенного походження

Загальна кількість спостережень: 16
З позитивним результатом: 15
(8 - потребували лікування у стоматолога)
З негативним результатом: __
З невизначеним результатом: 1

7. **Ефективність впровадження:** Ефективний метод виявлення пацієнтів з кістами верхньощелепного синусу, які потребують корекції профільності комплексного лікування у післяопераційному періоді.
8. **Зауваження, пропозиції:** Метод потребує наявності спеціального лабораторного обладнання і реактивів.

Дата «11» грудня 2024 р.

Зав. відділенням

Відповідальні за
впровадження

Богдан БІЛЬ

Максим ОВСІЄНКО

Оксана КРИВОРУЧЕНКО