

На правах рукописи

ЛЫСЕНКО

Анна Валерьевна

**ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОДОНТОГЕННОГО
ПЕРФОРАТИВНОГО ВЕРХНЕЧЕЛЮСТНОГО СИНУСИТА**

14.01.14 – стоматология

14.01.03 – болезни уха, горла и носа

А в т о р е ф е р а т

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург

2019

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

доктор медицинских наук профессор
доктор медицинских наук

ЯРЕМЕНКО Андрей Ильич
ЗУБАРЕВА Анна Анатольевна

Официальные оппоненты:

СЫСОЛЯТИН Святослав Павлович

доктор медицинских наук, профессор,
профессор кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов»

РЯЗАНЦЕВ Сергей Валентинович

доктор медицинских наук, профессор,
заместитель директора по научно-координационной работе с регионами федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Министерства Здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «23» сентября 2019 года в 14.00 часов в ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Минобороны России (194044, Санкт, Петербург, ул. Академика Лебедева, дом 6, литера П).

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке и на официальном сайте ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Минобороны России.

Автореферат разослан «__» _____ 2019 года.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук доцент



ЧУРАШОВ Сергей Викторович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования.

Одонтогенный верхнечелюстной синусит (ОВЧС) занимает одно из ведущих мест в структуре заболеваний околоносовых пазух [Нестерова К. И. и соавт., 2014; Little R. E. et al., 2018]. По литературным данным, число больных ОВЧС с каждым годом растет и составляет от 4 до 7% в структуре заболеваний челюстно-лицевой области [Магомедова Х. М. и соавт., 2013; Шулаков В. В., 2015]. В последнее время, в практике челюстно-лицевого хирурга всё чаще встречается перфоративная форма ОВЧС [Nolan P. J. et al., 2014; Danesh-Sani S. A. et al., 2016]. Это связано, в первую очередь, с активным развитием вмешательств в области верхнечелюстной пазухи (ВЧП). На сегодняшний день широко распространены операции по реконструкции альвеолярного отростка верхней челюсти с последующей дентальной имплантацией в этой области, разработано и внедрено в клиническую практику множество способов аугментации. При этом количество осложнений при проведении таких операций не снижается и составляет от 5 до 20 % [Максюков С. Ю. и соавт., 2016; Sakakibara A. et al., 2015]. Этому способствует недостаточное количество исследований анатомических особенностей строения верхней челюсти и ВЧП и недооценка указанных факторов у конкретного пациента [Мареев О. В. и соавт., 2014; Pelinsari L. J. et al., 2012].

В доступной литературе отсутствуют исчерпывающие систематизированные данные об анатомических предпосылках к развитию одонтогенного перфоративного верхнечелюстного синусита (ОПВЧС), полноценная информация о характере поражения других околоносовых пазух при развитии ОПВЧС. На сегодняшний день нет общепринятого подхода к обследованию и лечению больных ОПВЧС хирургами-стоматологами, челюстно-лицевыми хирургами и оториноларингологами. Используемые методы лечения таких пациентов не всегда предусматривают создание условий для адекватного протезирования на верхней челюсти после оперативного вмешательства на ВЧП и пластического устранения ороантрального сообщения (ОАС).

В этих условиях весьма актуальной остается проблема усовершенствования существующих и разработки новых доступных и малотравматичных методов комплексного лечения ОПВЧС [Ялымова Д. Л. и соавт., 2014; Бакотина А. В. и соавт., 2016]. В последнее время в медицине и, в частности, в стоматологии всё большую популярность приобретает

использование полимерных материалов природного и искусственного происхождения. [Галина А. Р. и соавт., 2017; Ye P. et al., 2017]. Такие материалы должны обладать рядом свойств: отсутствием цитотоксичности, биосовместимостью, резорбируемостью и хорошими манипуляционными характеристиками. Этим требованиям в значительной степени отвечают природный полисахарид хитозан и синтетический полимер поликапролактон [Ведяева, А. П. и соавт., 2017; Li, J. et al., 2018]. Благодаря своей трёхмерной пористой структуре эти полимеры активно используются в тканевой инженерии. Имеющиеся данные о возможности регенерации костной ткани при использовании полимерных конструкций, позволяют предположить, что их можно использовать для стимуляции остеогенеза и поддержания высоты альвеолярного отростка верхней челюсти при удалении зуба с формированием ОАС [Арзыматов Р. К. и соавт., 2014; Moraes P. C. et al., 2017], что позволит избежать убыли костной ткани в вертикальном направлении. Это будет способствовать улучшению условий для проведения в этой зоне операции синус-лифтинга и дентальной имплантации. Кроме того, благодаря своей химической структуре хитозан может выступать в качестве носителя лекарственных веществ, а также пролонгировать действие лекарственных препаратов [Chhabra P. et al., 2016; Karimi A. et al., 2018]. В связи с этим вызывает большой интерес оценка возможности его использования в очаге воспаления, например, при устранении ОАС на фоне синусита. Работ, посвященных использованию матриц на основе хитозана и поликапролактона в комплексном лечении больных ОПВЧС, в отечественной и зарубежной литературе нам найти не удалось.

Таким образом, несмотря на актуальность проблемы лечения больных с ОПВЧС, она еще далека от окончательного решения.

Степень разработанности темы исследования.

Несмотря на высокий уровень развития стоматологической помощи число больных одонтогенным верхнечелюстным синуситом не имеет тенденции к снижению. Это связано, в первую очередь, с большим спектром хирургических манипуляций в области альвеолярного отростка верхней челюсти. При проведении таких манипуляций зачастую не учитываются индивидуальные анатомические особенности пациента, что приводит к повреждению слизистой оболочки верхнечелюстной пазухи (СОВЧП). Однако, не всегда перфорация является причиной развития ОПВЧС. Именно поэтому особый интерес

представляет влияние индивидуальной анатомии структур верхней челюсти и носа на вероятность развития воспалительных явлений в ВЧП.

Несмотря на широкий спектр методик устранения ОАС, все они имеют ограничения в применении на фоне воспаления в ВЧП. Помимо этого, далеко не все из них способствуют полноценной регенерации дефекта. Это обуславливает поиск новых методов устранения ОАС, которые будут способствовать регенерации как мягкотканого дефекта, так и костного, в том числе и на фоне синусита. Указанные проблемы определили актуальность нашего исследования.

Целью исследования явилось совершенствование методов профилактики и лечения одонтогенного перфоративного верхнечелюстного синусита.

Исходя из цели сформулированы следующие **задачи исследования**:

1. Изучить факторы риска формирования ороантрального сообщения на основании данных конусно-лучевой компьютерной томографии верхней челюсти.
2. Определить шансы развития одонтогенного перфоративного верхнечелюстного синусита в зависимости от формы, размеров и расположения верхнечелюстной пазухи.
3. Установить особенности строения структур полости носа и остиомеатального комплекса, влияющие на развитие одонтогенного перфоративного верхнечелюстного синусита.
4. Разработать компьютерную программу для комплексной оценки факторов риска возникновения ороантрального сообщения и профилактики развития одонтогенного перфоративного верхнечелюстного синусита.
5. Сравнить результаты применения матрицы из хитозана и поликапролактона для устранения ороантрального сообщения в эксперименте *in vivo*.
6. Доказать в эксперименте *in vitro* потенциальную возможность использования скаффолд-системы хитозан в комплексном лечении одонтогенного перфоративного верхнечелюстного синусита.

Научная новизна исследования.

1. Впервые произведен комплексный анализ анатомических особенностей строения верхней челюсти, носа и околоносовых пазух у больных ОПВЧС на основании данных конусно-лучевой компьютерной томографии (КЛКТ).
2. Выявлены и ранжированы по значимости факторы риска развития ОПВЧС, среди которых наибольшее значение имеют наличие очагов хронической одонтогенной инфекции на верхней челюсти, малая толщина альвеолярного отростка, расположение альвеолярной бухты ниже дна носа и её большая глубина, наличие послеоперационного дефекта передней стенки верхнечелюстной пазухи после радикальной гайморотомии и внутрипазушных перегородок, отсутствие задних фонтанелл, узкий и длинный канал естественного соустья, искривление носовой перегородки и увеличение носовых раковин.
3. Разработаны практические рекомендации по анализу КЛКТ пациентов, которые готовятся к оперативному вмешательству на верхней челюсти, в зависимости от индивидуальной анатомии пациента.
4. На основании полученных данных создана компьютерная программа, позволяющая произвести оценку риска повреждения СОВЧП в зависимости от анатомических особенностей строения верхней челюсти конкретного пациента и осуществить выбор оптимального метода реконструкции альвеолярного отростка верхней челюсти (Программа оптимизации планирования трехмерной реконструкции альвеолярного отростка верхней челюсти ZubOFF.net. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2018613940).
5. Впервые в эксперименте *in vivo* изучена возможность применения скаффолдов на основе хитозана и поликапролактона для устранения ОАС и профилактики возникновения ОПВЧС.
6. Впервые в эксперименте *in vitro* изучена возможность применения скаффолда на основе хитозана в качестве носителя антисептика.

Теоретическая и практическая значимость работы.

Разработаны практические рекомендации по анализу КЛКТ пациентов перед операциями на верхней челюсти с выделением факторов риска развития ОАС, что позволяет улучшить профилактику ОПВЧС и оптимизировать подготовку к оперативным вмешательствам в области верхней челюсти.

Данные, полученные при анализе КЛКТ больных ОПВЧС, легли в основу компьютерной программы по оценке факторов риска развития ОАС. Программа внедрена в практику врачей хирургов-стоматологов и челюстно-лицевых хирургов Научно-исследовательского института (НИИ) стоматологии и челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, а также врачей лучевой диагностики и оториноларингологов ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России.

Методология и методы исследования.

Работа является клинико-экспериментальным исследованием, для достижения цели которого была использована совокупность методов научного познания, а также последовательное использование доказательств.

Среди применённых теоретических методов следует выделить методы восхождения от абстрактного к конкретному, идеализации и формализации; экспериментальных — наблюдения, моделирования и сравнения. Также использовались методы аналогии, абстрагирования, индукции и дедукции.

Клиническая часть работы представляла из себя открытое наблюдение по типу «случай-контроль», в котором две исследуемые группы, различающиеся по полученному результату, сравнивались на основе предполагаемых влияющих факторов. Для этих целей применялись специальные методы исследований: клинический, лабораторный и инструментальный.

В ходе экспериментальной части работы производили ксеногенную трансплантацию (хитозановой матрицы и матрицы из поликапролактона) в область нижней стенки ВЧП после формирования ОАС кроликам самцам породы Советская Шиншилла. После вывода животных из эксперимента по плану производилось вскрытие, препарирование и подготовка препаратов по общепринятой гистологической методике с использованием метода окрашивания, а затем — микроскопического исследования. В завершении применяли метод микробиологического исследования для уточнения противомикробных свойств хитозановой матрицы и её способности выступать в роли носителя антисептика.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Анатомическими предпосылками к возникновению ОАС и ОПВЧС по данным КЛКТ являются минимальная и максимальная толщина альвеолярного отростка в зоне оперативного вмешательства, менее 3,9 мм и 8,1 мм, соответственно, показатель оптической плотности зоны дефекта менее 1425,5 у. ед., расположение альвеолярной бухты ниже дна носа с формированием нёбного кармана и её большая глубина (минимальное значение менее 4,3 мм, максимальное — менее 5,8 мм), наличие послеоперационного дефекта передней стенки верхнечелюстной пазухи после радикальной гайморотомии, отсутствие задних фонтанелл, наличие внутрипазушных перегородок, длина канала естественного соустья более 6,7 мм и его ширина менее 2,15 мм, увеличение носовых раковин и наличие *concha bullosa* на стороне хирургического вмешательства, искривление перегородки носа.
2. Компьютерная программа оптимизации планирования трехмерной реконструкции альвеолярного отростка верхней челюсти *ZubOFF.net* (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2018613940) позволяет объективизировать риск развития осложнений при выполнении хирургических вмешательств на верхней челюсти.
3. Устранение ороантрального сообщения с помощью полимерных матриц из хитозана и поликапролактона по данным экспериментального исследования на животных является безопасной и эффективной методикой с хорошим отдалённым результатом в сроки до 6 месяцев (отторжения матрицы за весь период исследования выявлено не было).
4. Хитозановая матрица не оказывает самостоятельного антимикробного действия, но является эффективным носителем антисептика в форме скаффолда, продлевая его действие до 15 суток.

Степень достоверности и апробация результатов.

Основные положения работы доложены и обсуждены на 3 конгрессе Европейской ассоциации оториноларингологов и челюстно-лицевых хирургов (Прага, Чехия, 2015), на научно-практической конференции с международным участием «Полиморбидность патологии — важнейшая проблема современного скорпомощного стационара» (Санкт-Петербург, сентябрь 2015), на конференциях «Актуальные вопросы челюстно-лицевой хирургии» (Санкт-Петербург, 2016), «Актуальные вопросы экспериментальной и

клинической медицины — 2017» (Санкт-Петербург, 2017), на конференции челюстно-лицевых хирургов и стоматологов «Современная стоматология 2017» (Санкт-Петербург, 2017), всероссийской юбилейной научно-практической конференции «Актуальные вопросы челюстно-лицевой хирургии и стоматологии» (Санкт-Петербург, 2017), VII Международном молодежном медицинском конгрессе (Санкт-Петербург, 2017), конгрессах российского общества рентгенологов и радиологов (Санкт-Петербург, 2017), российского общества ринологов (Ярославль, 2017), симпозиуме «Профилактика и лечение постимплантационных синуситов» (Москва, 2018), конференции «Актуальные вопросы стоматологии» (Санкт-Петербург, 2018), 24 конгрессе Европейской ассоциации челюстно-лицевых хирургов (Мюнхен, Германия, 2018). Исследовательская работа отмечена призовым местом в общероссийском научно-практическом мероприятии «Эстафета вузовской науки — 2017» в рамках Международного медицинского форума «Вузовская наука. Инновации», платформа «Регенеративная медицина».

Результаты исследования легли в основу компьютерной программы по оптимизации планирования трёхмерной реконструкции альвеолярного отростка верхней челюсти «ZubOFF.net», на которую оформлено свидетельство о государственной регистрации объекта интеллектуальной собственности № 2018613940 от 27.03.2018. Программа внедрена в практику врачей хирургов-стоматологов и челюстно-лицевых хирургов НИИ стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, а также врачей лучевой диагностики и оториноларингологов ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России (акт о внедрении результатов в практику лечебной работы от 10.02.2019).

Апробация диссертационной работы проведена на межкафедральном заседании кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии и кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, а также на проблемной комиссии стоматологического факультета ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России.

Объем и структура диссертации.

Диссертация состоит из введения, четырех глав основной части, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы, включающего 191 работу, из которых 117 отечественных и 74 зарубежных источника. Она изложена на 157 страницах машинописного текста, содержит 14 таблиц и 93 рисунка.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследование состояло из клинической и экспериментальной частей.

На первом этапе для решения задач работы был выполнен анализ историй болезни пациентов клиники челюстно-лицевой хирургии и клиники оториноларингологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, которые в 2015–2018 годах перенесли оперативное вмешательство на верхней челюсти. Оценивались данные анамнеза пациентов, клиническая картина заболевания и данные рентгенологического обследования. С учетом цели и задач исследования сформулированы критерии включения и исключения пациентов.

Критериями включения в исследование являлись:

1. Возраст от 18 до 75 лет вне зависимости от пола.
2. Наличие в анамнезе недавно перенесенного оперативного вмешательства на верхней челюсти (удаление зубов, синус-лифтинг, имплантация).
3. Наличие рентгенологических признаков ОАС.
4. Отсутствие рентгенологических признаков орбитальных и внутричерепных осложнений.
5. Наличие в истории болезни результатов КЛКТ.

Критерии исключения:

1. Возраст младше 18 и старше 78 лет
2. Наличие риногенного синусита.
3. Наличие орбитальных и внутричерепных осложнений.
4. Подозрение на новообразование пазухи.
5. Рентгенологические признаки острых воспалительных заболеваний челюстей.
6. Подозрение на системное заболевание.
7. Подозрение на специфическое поражение околоносовых пазух.
8. Состояния после химиолучевого лечения.

Согласно указанным критериям было отобрано 160 пациентов. Исследуемые пациенты были разделены на две группы: в группу наблюдения были включены 68 больных с рентгенологическими признаками ОПВЧС, развившегося после оперативного вмешательства на верхней челюсти. Контрольную составили 92 человека, перенесших аналогичные операции без развития осложнений.

Выявление анатомических предпосылок развития ОПВЧС производили в первую очередь на основании результатов рентгенологического обследования пациентов. КЛКТ выполнялась на базе клиники оториноларингологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России с помощью аппарата GalileosComfort (SironaDentalSystemsGmbH, Германия), программное обеспечение Galaxis. Параметры томографической съемки: 85 кВ, 4 мА, 28 мА/с, размер изотропного вокселя 0,15 мм, эффективная доза 70 мкЗв. Вычислительный анализ дигитальных КТ-изображений проводился по стандартизированному протоколу (негативное изображение, изучение тканевой картины на экране монитора в трех проекциях-аксиальной, фронтальной, сагиттальной). Сбор и обработка данных выполнялась с помощью специально разработанной компьютерной формы.

Так как распределение количественных переменных не было нормальным, их описательная статистика осуществлялась при помощи медианы и межквартильного размаха ($Me [Q_{25}; Q_{75}]$), а математико-статистическая обработка — с использованием теста Манна — Уитни для независимых групп и критерия Вилкоксона для зависимых групп. Описание номинативных данных производилось путём приведения числа наблюдений конкретного признака и его доли в выборке, выраженной в процентах с 95 %-ным доверительным интервалом (ДИ), рассчитанным по методу Вилсона. Анализ статистической значимости различий номинативных и ранговых переменных выполняли при помощи теста χ^2 Пирсона или двустороннего точного теста Фишера. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы об отсутствии значимых различий (p -значение) принимался равным 0,05. Для оценки качества бинарной классификации исследуемых количественных признаков производилось построение кривой ошибок (ROC-кривой), а также выполнялся расчёт площади под кривой и вычисление оптимальной точки отсечения. Для количественного описания тесноты связи изучаемых факторов риска с развитием осложнений использовали отношение шансов (ОШ) с 95 % ДИ.

Для изучения возможности применения скаффолд-систем хитозан и поликапролактон для устранения ОАС выполнено экспериментальное исследование *in vivo* (протокол экспериментального исследования 001_ИС1_112016/1_68 от 11.11.2016). Экспериментальное исследование выполнено на базе ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России при участии сотрудников лаборатории № 8 — механики полимеров и композитных материалов Института высокомолекулярных соединений

Российской академии наук (ИВС РАН) и Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Томский политехнический университет».

В качестве лабораторных животных использовались кролики самцы породы Советская Шиншилла в возрасте 1 года, весом от 3 кг. Всего в исследовании использовано 24 лабораторных животных, которым проводилось удаление переднего жевательный зуба справа с помощью хирургических щипцов. У животных контрольной группы (6 кроликов) лунка ушивалась с перекрытием дефекта местными тканями. В первой экспериментальной группе (9 кроликов) в лунку удаленного зуба вводилась хитозановая матрица, во второй — матрица из поликапролактона (Рисунок 1).



Рисунок 1 — Матрица из поликапролактона фиксирована в области лунки удаленного зуба кролика двумя пинами

Для получения пористых хитозановых матриц использовали хитозан производства фирмы Sigma-Aldrich Corporation (США) с мол. массой 200 кДа и степенью деацетилирования 80 %. Матрицы из поликапролактона были изготовлены в Томском политехническом университете по методике электроспиннинга. Микроскопию и фотографирование производили на аппарате Leica DM750 (Германия), используя окуляр 10 и объективы 10 и 40 и цифровую фотокамеру ICC50 (Leica, Германия). Электронно-микроскопические исследования образцов проводили на сканирующем электронном микроскопе Supra 55VP (Carl Zeiss, Германия) в режиме регистрации вторичных электронов с предварительным нанесением тонкого слоя платины.

Факторы риска развития одонтогенного перфоративного верхнечелюстного синусита

С целью изучения анатомических предпосылок к формированию ОАС и развитию ОПВЧС произведена рентгенологическая оценка состояния альвеолярного отростка и периапикальных тканей зубов верхней челюсти.

В первую очередь изучали стоматологический статус больного. Рентгенологические признаки очагов хронической одонтогенной инфекции на верхней челюсти значительно чаще ($p < 0,001$) встречаются в группе больных с ОПВЧС — у 36 человек (52,9 %; 95 % ДИ 41,2–64,3 %), в группе без осложнений — у 24 человек (26,1 %; 95 % ДИ 18,2–35,9 %).

У исследуемых обеих групп наиболее часто дефект находился в области первого моляра, однако, статистически значимые различия между группами были выявлены при локализации дефекта в области второго премоляра и второго моляра (Рисунок 2).

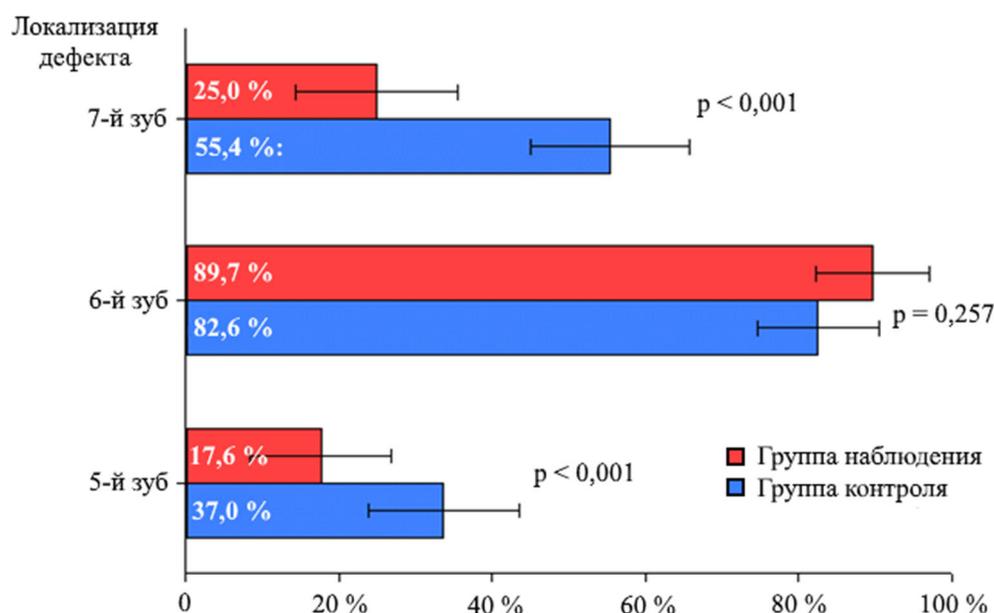


Рисунок 2 — Локализация дефекта

Толщину альвеолярного отростка верхней челюсти в зоне оперативного вмешательства измеряли одновременно с оценкой целостности кортикальной пластинки в этой области. Минимальная ($U = 370,0$; $Z = -9,5$; $p < 0,001$) и максимальная ($U = 781,0$; $Z = -8,1$; $p < 0,001$) толщина были значительно меньше в группе с ОПВЧС (1,8 [1,2; 2,7] мм и 5,6 [3,5; 7,2] мм против 5,3 [4,5; 7,0] мм и 8,9 [8,2; 11,7] мм, соответственно). Оптическая плотность зоны дефекта также была значительно меньше в группе наблюдения (1304 [1217; 1378] у. ед. и 1514 [1430; 1572] у. ед.; $U = 688,0$; $Z = -8,4$; $p < 0,001$).

При оценке распределения костно-пластического материала установлено, что несмотря на одинаковую частоту его наличия в зоне оперативного вмешательства: в 17 случаев в группе наблюдения (25,0 %; 95 % ДИ 16,2–36,4 %), и 18 — в контрольной (19,6 %; 95 % ДИ 12,7–28,8 %; $p = 0,443$), у пациентов с наличием ОПВЧС он распространялся, как правило, неравномерно (16 случаев; 94,1 %), а у всех больных контрольной группы — равномерно ($p < 0,001$).

При наличии на стороне вмешательства дентальных имплантатов оценивалось их расположение относительно дна ВЧП. В группе наблюдения имплантат выстоял в пазуху в 41 случае из 42 (97,6 %; 95 % ДИ 79,3–99,6 %), в контрольной — в 15 случаях из 17 (88,2 %; 95 % ДИ 65,7–96,7 %; $p = 0,197$). При этом, длина апикальной части имплантата, выстоящей в просвет ВЧП в контрольной группе не превышала 3 мм, тогда как у больных с ОПВЧС достигала 8,5 мм.

Для оценки качества бинарной классификации изученных количественных показателей были построены кривые ошибок (ROC-кривые), а также была рассчитана площадь под кривой (Таблица 1).

Таблица 1 — Площадь под кривой ошибок исследуемых признаков

Показатель	площадь под ROC-кривой	стандартная ошибка	95% ДИ	
Минимальная толщина альвеолярного отростка в зоне оперативного вмешательства	0,941	0,019	0,903	0,946
Максимальная толщина альвеолярного отростка в зоне оперативного вмешательства	0,875	0,031	0,814	0,937
Оптическая плотность в области дефекта	0,890	0,028	0,834	0,946

Полученные результаты подтвердили высокую прогностическую ценность изученных показателей, а, кроме того, построение кривых ошибок позволило определить оптимальные точки отсечения исследуемых признаков: для минимальной толщины альвеолярного отростка в зоне оперативного вмешательства она равна 3,9 мм, для максимальной — 8,1 мм, для оптической плотности — 1425,5 у. ед.

Для количественного описания тесноты связи исследуемых номинальных признаков с развитием ОПВЧС также были рассчитаны значения ОШ. Для рентгенологических признаков наличия очагов хронической одонтогенной инфекции ОШ составило 3,2 (95 % ДИ 1,6–6,2), для локализации дефекта в области 5 зуба — 0,4 (95 % ДИ 0,2–0,8), в области 7 зуба — 0,3 (95 % ДИ 0,1–0,5).

Оценку анатомических особенностей строения ВЧП у больных ОПВЧС начинали с изучения расположения альвеолярной бухты относительно дна носа. У исследуемых обеих групп в подавляющем большинстве альвеолярная бухта находилась ниже дна носа: в группе наблюдения — в 53 случаях (77,9 %; 95 % ДИ 66,7–86,2 %), в контрольной — в 86 случаях (93,5 %; 95 % ДИ 86,5–97,0 %). Только у пациентов с ОПВЧС в ряде случаев альвеолярная бухта уходила под дно носа с формированием небного кармана — 8 случаев (11,8 %; 95 % ДИ 6,1–21,5 %; $p = 0,001$).

Минимальная ($U = 563,0$; $Z = 8,9$; $p < 0,001$) и максимальная ($U = 476,5$; $Z = 9,2$; $p < 0,001$) глубина альвеолярной бухты оказалась значимо меньше в контрольной группе (5,6 [4,6; 7,1] мм и 8,7 [6,8; 9,8] мм против 2,5 [2,1; 3,6] мм и 4,4 [3,7; 5,5] мм, соответственно). Для указанных показателей было произведено построение кривой ошибок и расчёт площади под ней (Таблица 2).

Таблица 2 — Площадь под кривой ошибок исследуемых признаков

Показатель	площадь под ROC-кривой	стандартная ошибка	95% ДИ	
Минимальная глубина альвеолярной бухты	0,909	0,023	0,863	0,955
Максимальная глубина альвеолярной бухты	0,927	0,024	0,879	0,974

Значения оптимальных точек отсечения для минимальной глубины альвеолярной бухты составляют 4,3 мм, для максимальной — 5,8 мм.

Величина угла, образованного латеральной стенкой носа и небной пластинкой верхней челюсти значимо в группе с ОПВЧС составила 105,0 [98,3; 136,0]°, а в контрольной — 115,0 [95,3; 139,0]°. Различия были статистически не значимы ($p = 0,091$).

У пациентов с ОПВЧС значимо чаще выявляли послеоперационный дефект костных стенок ВЧП: 14 случаев (20,6 %; 95 % ДИ 12,7–31,6 %), против 6 случаев (6,5 %; 95 % ДИ 3,0–13,5 %) в контрольной группе. При этом у пациентов группы наблюдения в большинстве (12 из 14) случаев установлено наличие дефекта передней стенки ВЧП после радикальной гайморотомии, а во всех случаях группы контроля была повреждена медиальная стенка.

При оценке характера изменений слизистой ВЧП на стороне вмешательства у подавляющего большинства исследуемых контрольной группы — в 80 случаях (87,0 %; 95 % ДИ 78,6–92,4 %) изменений отмечено не было. У больных ОПВЧС они были распространены и разнообразны (Рисунок 3).

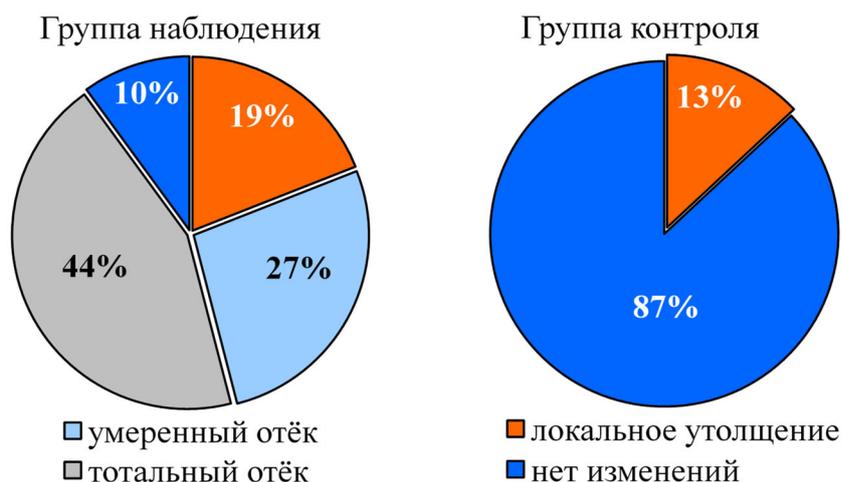


Рисунок 3 — Характер изменения слизистой оболочки ВЧП в группах

У исследуемых группы наблюдения в 4 случаях (5,9 %; 95 % ДИ 2,3–14,2 %) на противоположной от оперативного вмешательства стороне и в 5 случаях (7,4 %; 95 % ДИ 3,2–16,1 %) с двух сторон были выявлены задние фонтанеллы. У исследуемых контрольной группы их фиксировали с двух сторон в 20 случаях (21,7 %; 95 % ДИ 14,5–31,2 %). Различия между группами были статистически не значимы ($p = 0,214$). У больных с ОПВЧС в 20 случаях (29,4%; 95 % ДИ 19,9–41,1%) выявлены костные септы в области альвеолярной бухты, в 12 случаях (17,6 %; 95 % ДИ 10,4–28,4 %) — внутрипазушные перегородки. Костные перегородки внутри пазухи у пациентов контрольной группы выявлены не были. Различия между группами статистически значимы ($p < 0,001$).

Для количественного описания тесноты связи исследуемых номинальных признаков с развитием ОПВЧС также были рассчитаны значения ОШ. Для расположения альвеолярной бухты ВЧП ниже дна носа или в нёбном кармане ОШ составило 0,6 (95 % ДИ 0,2–1,9), для наличия послеоперационного дефекта костных стенок ВЧП — 3,7 (95 % ДИ 1,3–10,3), для отёка (утолщения) слизистой ВЧП на стороне вмешательства — 58,1 (95 % ДИ 21,6–156,3).

После детального изучения зоны непосредственного оперативного вмешательства приступали к оценке состояния остиомеатального комплекса (ОМК) и носовых структур. Особое внимание уделялось состоянию естественного соустья. У исследуемых группы наблюдения в подавляющем большинстве — 52 случая (76,5 %; 95 % ДИ 65,1–85,0 %) выявлено его затенение на стороне оперативного вмешательства ($p < 0,001$). Его наиболее частой причиной был отёк на фоне воспаления (40 случаев, 76,9 %, 95 % ДИ 63,9–86,3 %). У исследуемых контрольной группы признаков нарушения пневматизации естественного соустья выявлено не было.

Значимые различия между группами выявлены при сравнении длины и ширины канала естественного соустья. Длина была значимо больше в группе с ОПВЧС (10,5 [8,4; 12,0] мм против 5,3 [4,6; 6,4] мм; $U = 437,0$; $Z = 9,3$; $p < 0,001$), а ширина — в контрольной (1,4 [1,1; 2,0] мм против 3,8 [2,6; 4,6] мм; $U = 380,0$; $Z = -9,5$; $p < 0,001$). Значения площади под кривой ошибок подтвердили высокую диагностическую ценность этих признаков (Таблица 3).

Таблица 3 — Площадь под кривой ошибок исследуемых признаков

Показатель	площадь под ROC-кривой	стандартная ошибка	95% ДИ	
Длина канала естественного соустья	0,930	0,019	0,893	0,967
Ширина канала естественного соустья	0,940	0,20	0,901	0,979

Значения оптимальной точки отсечения для длины канала естественного соустья составило 6,7 мм, для ширины — 2,15 мм.

Concha bullosa на стороне оперативного вмешательства выявляли только в группе наблюдения ($p < 0,001$).

Увеличение носовых раковин у исследуемых группы наблюдения было выявлено в 60 случаях (88,2 %; 95 % ДИ 78,5–93,9 %), а в контрольной — только в 12 случаях (13 %; 95 % ДИ 7,6–21,4 %; $p < 0,001$) и во всех случаях на противоположной вмешательству стороне.

Искривление перегородки носа у больных ОПВЧС выявлено в 57 случаях (83,8 %; 95 % ДИ 73,3–90,7 %), а в группе контроля — в 42 случаях (45,7 %; 95 % ДИ 35,9–55,8 %; $p < 0,001$).

При оценке вовлечения в воспалительный процесс других околоносовых пазух во группе наблюдения выявлено нарушение пневматизации клеток решетчатого лабиринта, лобных, клиновидных и противоположной ВЧП. В контрольной группе поражения других пазух не было (Рисунок 4; $p < 0,001$).

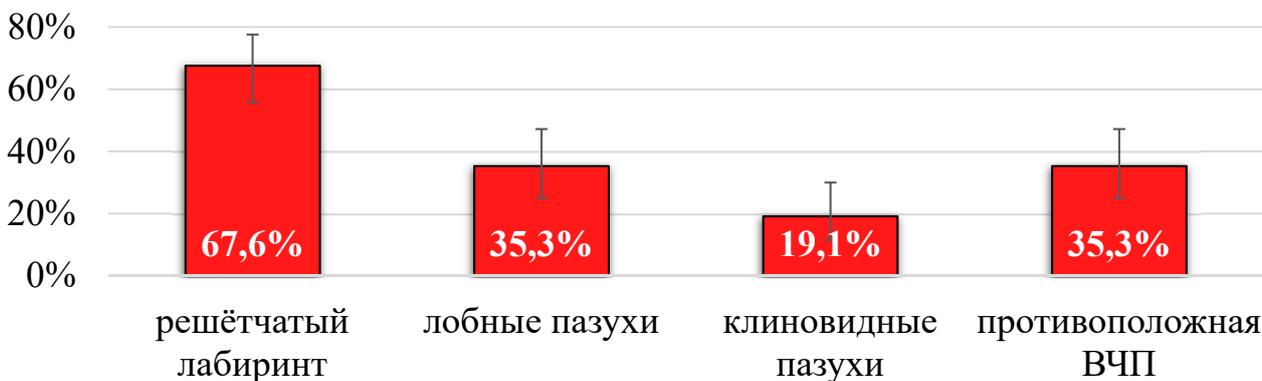


Рисунок 4 — Вовлечение в воспалительный процесс других околоносовых пазух у больных ОПВЧС

Для количественного описания тесноты связи исследуемых номинальных характеристик ОМК и носовых структур с развитием ОПВЧС также были рассчитаны значения ОШ. Для наличия *Concha bullosa* ОШ составило 2,6 (95 % ДИ 1,2–5,5), для увеличения носовых раковин — 50,0 (95 % ДИ 19,2–130,0), для искривления перегородки носа — 6,2 (95 % ДИ 2,9–13,3).

Таким образом, в результате проведённого исследования нами были установлены основные рентгенологические факторы риска развития ОПВЧС и была оценена теснота их связи с развитием осложнений.

Комплексная оценка факторов риска развития одонтогенного перфоративного верхнечелюстного синусита

На основании полученных нами данных, нами была разработана схема взаимного влияния анатомических особенностей пациента на вероятность развития ОПВЧС (Рисунок 5). Полученные нами данные легли в основу компьютерной программы: «Программа оптимизации планирования трехмерной реконструкции альвеолярного отростка верхней челюсти» (краткое название «ZubOFF.net»). Программа разработана совместно с кандидатом технических наук Елоховским Владимиром Юрьевичем (ведущий инженер лаборатории №8 — механики полимеров и композиционных материалов ИВС РАН) под программную среду Windows (XP, 7, 8 и 10).



Рисунок 5 — Взаимное влияние анатомических особенностей пациента на вероятность развития ОПВЧС

Программа представляет собой базу данных пациентов в виде текстового файла, содержащего персональные данные пациентов, а также даты обращения в стоматологическую поликлинику и результаты КЛКТ (Рисунок 6).

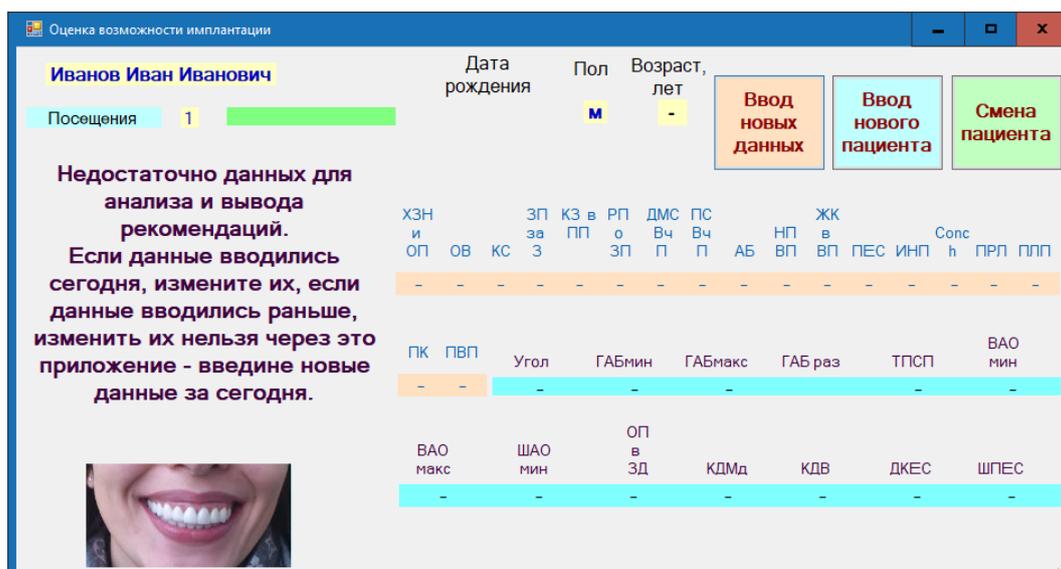


Рисунок 6 — Программа оптимизации планирования трехмерной реконструкции альвеолярного отростка верхней челюсти. Интерфейс программы. Представлено окно редактирования данных

Разработанный на основании полученных данных программный комплекс Zubof.NET позволяет объективизировать риск планируемого оперативного вмешательства, облегчив определение показаний к дообследованию у врача-оториноларинголога и выбор оптимального метода устранения костного дефекта альвеолярного отростка верхней челюсти.

Применение полимерных матриц для устранения ороантрального сообщения (экспериментальное исследование)

В соответствии с планом исследования в сроки через один, два или шесть месяцев после оперативного вмешательства животные выводились из эксперимента, производился забор блока верхней челюсти кролика на стороне ОАС, выполнялось гистологическое исследование тканей.

Обнаружено, что ко второму месяцу эксперимента у кроликов контрольной группы происходило активное формирование соединительной ткани, в структуре которой к шестому месяцу появлялись костные трабекулы. В экспериментальных группах (с применением полимерных скаффолдов из хитозана и поликапролактона) признаков отторжения матрицы за весь период исследования выявлено не было. При работе с материалом отмечены лучшие манипуляционные свойства хитозана: матрица гидрофильна, быстро пропитывается кровью из раны, за счет этого увеличивается в размере, полностью заполняя собой костный дефект. Матрица из поликапролактона гибкая и прочная, при фиксации не разволокняется, однако, она не изменяет

своего объёма при контакте с кровью, поэтому необходима её дополнительная фиксация для избежания миграции матрицы в просвет ВЧП. В одном случае эта особенность полимера привела к миграции материала в просвет ВЧП с развитием острого синусита. Кроме того, поликапролактон в меньшей степени способен компенсировать убыль костной ткани в области дефекта в вертикальном направлении.

По результатам морфологического исследования через один месяц после имплантации вокруг матриц образовывалась соединительнотканная капсула, которая являлась следствием пролиферативного воспаления. Выраженность воспаления была больше при применении хитозана. В течение 6 месяцев капсула уплотнялась и структурировалась: уменьшалось число фибробластов и увеличивалось количество коллагена. Прорастание соединительной ткани в ячейки матрицы и неоангиогенез в случае применения хитозана выявляли в сроки от 2 до 6 месяцев, при использовании поликапролактона — уже через месяц после имплантации, однако, 6 месяцу эта разница сглаживалась и наступало полное прорастание в обеих группах. Вместе с тем признаки резорбции появляются уже через 2 месяца после имплантации. Матрица из хитозана демонстрирует меньшую резорбируемость, через 6 месяцев после имплантации в зонах, прилежащих к ней, появляются морфологические признаки неогенеза костной ткани (Рисунок 7).

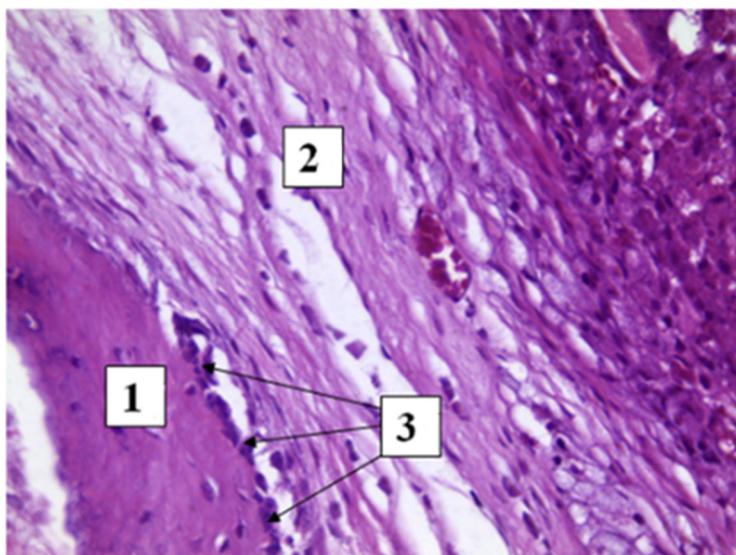


Рисунок 7 — Микрофотография. Увеличение в 400 раз. Фрагмент верхней челюсти кролика в области лунки удалённого зуба через 6 месяцев после имплантации хитозановой матрицы

1 — костная ткань; 2 — соединительнотканная капсула; 3 — активные остеобласты на поверхности костной ткани.

Результаты микробиологического исследования хитозановой матрицы

С целью изучения антибактериальных свойств хитозановой матрицы, изучали площадь зоны подавления роста *S. Aureus* ATCC 25923 (мм²) через сутки после начала эксперимента. Через 24 часа от начала исследования задержки роста вокруг образцов хитозановой матрицы без антисептика зарегистрировано не было. Вокруг скаффолд-системы хитозан, пропитанной 0,05 % раствором хлоргексидина, на расстоянии от 4 до 6 мм определялась зона задержки роста. При дальнейшей наблюдении в течение 15 суток задержка роста вокруг образцов хитозановой матрицы без антисептика не наступила, а зона задержки роста вокруг скаффолд-системы с хлоргексидином значимо не уменьшилась ($W = 6,5$; $Z = -0,84$; $p = 0,399$; Рисунок 8).



Рисунок 8 — Зона задержки роста *S. Aureus* ATCC 25923 через 1 сутки (а) и через 15 суток (б) после начала эксперимента

Полученные данные свидетельствуют о том, что хитозановая матрица в самостоятельном виде не оказывает антимикробного действия, однако, матрица эффективна в качестве носителя антисептика и способна пролонгировать его действие как минимум до 15 суток.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ОВЧС остается актуальной проблемой, стоящей на стыке нескольких специальностей: стоматологии, челюстно-лицевой хирургии и оториноларингологии. Данные литературы свидетельствуют о ежегодном росте числа больных ОВЧС и в первую очередь его перфоративной формой. Это во многом обусловлено развитием возможностей современной стоматологии и, в первую очередь, ростом числа реконструктивных операций в области верхней челюсти.

В результате проведенного исследования удалось установить основные факторы риска ОПВЧС как со стороны верхней челюсти и ВЧП, так и со стороны структур полости носа. На основании полученных нами данных, разработана схема взаимного влияния анатомических особенностей пациента на вероятность развития ОПВЧС (Рисунок 5). Результаты легли в основу компьютерной программы: «Программа оптимизации планирования трехмерной реконструкции альвеолярного отростка верхней челюсти» (краткое название «ZubOFF.net»), которая позволяет на основании результатов КЛКТ оценить факторы риска развития ОАС и ОПВЧС при выполнении вмешательств на верхней челюсти.

Результаты экспериментального исследования возможности применения полимерных матриц для устранения ОАС свидетельствуют, что скаффолды на основе хитозана и поликапролактона биосовместимы, не вызывают выраженной воспалительной реакции со стороны окружающих тканей. За счёт большего объёма хитозановая матрица полностью заполняет костный дефект и способствует тем самым лучшему сохранению высоты альвеолярного отростка. Кроме того, при её применении меньше риск дислокации материала в ВЧП, быстрее наступает неоостеогенез.

При исследовании антимикробной активности хитозана установлено, что хитозановая матрица в самостоятельном виде не оказывает антимикробного действия. Однако, при её использовании в форме скаффолда с антисептиком, она оказалась способной пролонгировать его действие до 15 суток, что открывает новые возможности профилактики инфекционных осложнений при применении хитозановой матрицы для устранения ОАС, а также профилактики и лечения ОПВЧС.

Полученные результаты свидетельствуют, что хитозановая матрица обладает существенными преимуществами по сравнению с матрицей из поликапролактона для устранения ОАС, однако существенно лучшие репаративные процессы у кролика по сравнению с человеком требуют проведения дополнительных клинических испытаний.

ВЫВОДЫ

1. Основными факторами риска формирования ороантрального сообщения по данным конусно-лучевой компьютерной томографии верхней челюсти являются малая толщина альвеолярного отростка в зоне оперативного вмешательства (минимальная менее 3,9 мм и максимальная менее 8,1 мм), что увеличивает шансы развития осложнений в 58,1 (95 % ДИ 21,5–156,3) и в 22,3 раза (95 % ДИ 9,6–51,6), соответственно, показатель оптической плотности зоны дефекта менее 1425,5 у. ед. (отношение шансов 16,2; 95 % ДИ 8,5–43,1) и наличие очагов хронической одонтогенной инфекции на верхней челюсти (отношение шансов 3,2; 95 % ДИ 1,6–6,2).
2. На развитие одонтогенного перфоративного верхнечелюстного синусита в наибольшей степени влияют такие особенности строения верхнечелюстной пазухи как расположение альвеолярной бухты ниже дна носа с формированием нёбного кармана, а также её большая глубина: минимальное значение более 4,3 мм (отношение шансов 62,9; 95 % ДИ 23,0–71,9), максимальное — более 5,8 мм (отношение шансов 125,5; 95 % ДИ 40,2–391,7), наличие послеоперационного дефекта передней стенки верхнечелюстной пазухи после радикальной гайморотомии (отношение шансов 3,7; 95 % ДИ 1,3–10,3), отсутствие задних фонтанелл, наличие внутрипазушных перегородок,
3. Важное значение в развитии острого перфоративного верхнечелюстного синусита имеют особенности строения структур полости носа и остиомеатального комплекса: длина канала естественного соустья более 6,7 мм (отношение шансов 53,0; 95 % ДИ 19,9–140,8) и ширина менее 2,15 мм (отношение шансов 321,5; 95 % ДИ 41,3–2503,6), увеличение носовых раковин на стороне хирургического вмешательства (отношение шансов 50,0; 95 % ДИ 19,2–130,0), искривление перегородки носа (отношение шансов 6,2; 95 % ДИ 2,9–3,3), наличие *concha bullosa* на стороне операции (отношение шансов 2,6; 95 % ДИ 1,2–5,5).
4. Разработана компьютерная программа оптимизации планирования трехмерной реконструкции альвеолярного отростка верхней челюсти (ZubOFF.net), позволяющая провести комплексную оценку факторов риска возникновения ороантрального сообщения и своевременную профилактику развития одонтогенного перфоративного верхнечелюстного синусита, а в случае развития осложнений — подобрать оптимальный метод лечения индивидуально для каждого пациента.

5. Предложенный метод устранения оронтального сообщения с помощью скаффолд-системы хитозан имеет преимущества по сравнению с поликапролактоновой матрицей, так как обеспечивает сохранение объема утраченного костного фрагмента верхней челюсти в сроки до 6 месяцев и может стимулировать остеогенез в эксперименте на животных.

6. Хитозановая матрица в форме скаффолда с антисептиком потенциально может быть использована в комплексном лечении перфоративного синусита, так как по результатам эксперимента *in vitro* она способна пролонгировать действие антисептика до 15 суток.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При планировании костно-пластических операций на верхней челюсти целесообразно учитывать максимальную и минимальную толщину альвеолярного отростка в зоне вмешательства, а также показатель оптической плотности в зоне восстанавливаемого дефекта для выбора оптимального места формирования доступа при синус-лифтинге и установке дентальных имплантатов.

2. При планировании костно-пластических операций на верхней челюсти целесообразно учитывать: наличие дефектов костных стенок верхнечелюстной пазухи, глубину альвеолярной бухты, наличие и локализацию костных перегородок в области альвеолярной бухты.

3. При планировании оперативного вмешательства на верхней челюсти целесообразно учитывать анатомические структуры, которые могут повлиять на дренажную функцию верхнечелюстной пазухи: длину и ширину канала естественного соустья, наличие *concha bullosa*, искривление перегородки носа, наличие задних фонтанелл. При наличии факторов риска неблагоприятного исхода предварительно направлять пациента на лечение к оториноларингологу.

4. При планировании костно-пластических операций и операции дентальной имплантации на верхней челюсти целесообразно использовать программный комплекс «Zuboff.net» для объективизации факторов риска развития осложнений.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в научных журналах и изданиях, входящих в перечень рецензируемых научных журналов и изданий ВАК:

1. Хронический одонтогенный верхнечелюстной синусит: современное состояние проблемы (обзор литературы) / А. И. Яременко, В. Н. Матина, Д. Н. Суслов, А. В. Лысенко // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – № 10–5. – С. 834–837.
2. Возможности применения полимерной матрицы на основе хитозана для возмещения дефекта верхней челюсти: экспериментальное исследование / А. И. Яременко, Д. Н. Суслов, А. В. Лысенко, П. В. Попрядухин, В. Е. Юдин // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – № 5–2. – С. 259–261.
3. Анатомо-рентгенологический анализ предпосылок развития хронического одонтогенного перфоративного синусита / А. И. Яременко, А. А. Зубарева, А. В. Лысенко, М. А. Чибисова, Д. В. Зубарев // Институт стоматологии. – 2017. – № 2 (75). – С. 24–25.
4. Перспективы применения пористой полимерной матрицы на основе хитозана для устранения перфорации базальной мембраны верхнечелюстной пазухи: экспериментальное исследование / А. И. Яременко, А. А. Зубарева, А. В. Лысенко, М. А. Чибисова, В. Е. Юдин, П. В. Попрядухин, Г. Ю. Юкина, Е. А. Иванова // Институт стоматологии. – 2017. – № 2 (75). – С. 62–63.
5. Оптимизация планирования трехмерной реконструкции альвеолярного отростка верхней челюсти с учетом анатомических особенностей строения околоносовых пазух / А. И. Яременко, А. А. Зубарева, А. В. Лысенко, И. Н. Калакуцкий, Е. А. Иванова, Д. В. Зубарев / Институт стоматологии. – 2018. – № 1 (78). – С. 40–41.
6. Prospectives for using artificial scaffolds in oral and craniofacial surgery: literature review / A. I. Yaremenko, A. V. Lysenko, E. A. Ivanova, A. D. Vilesov, O. V. Galibin, N. L. Petrov, P. A. Kirillov // Cellular Therapy and Transplantation. – 2018. – Vol. 7, № 1. – P. 21–27.

Статьи, тезисы докладов в материалах конференций:

7. Возможности применения антибактериальной фотодинамической терапии в комплексном лечении больных хроническим одонтогенным синуситом / А. И. Яременко, Н. Л. Петров, А. В. Лысенко // Biomedical Photonics. – 2015. – Т. 4, № S1. – С. 35.

8. Экспериментальное обоснование применения биоинженерных конструкций при перфоративном синусите / А. И. Яременко, Д. Н. Суслов, А. В. Лысенко, П. В. Попрядухин, В. Е. Юдин // Стоматология славянских государств: сборник трудов IX международной научно-практической конференции, посвящённой 140-летию Белгородского государственного национального исследовательского университета. – 2016. – С. 493–494.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВЧП — верхнечелюстная пазуха

ИВС РАН — Институт высокомолекулярных соединений Российской академии наук

КЛКТ — конусно-лучевая компьютерная томография

НИИ — научно-исследовательский институт

ОАС — ороантральное сообщение

ОВЧС — одонтогенный верхнечелюстной синусит

ОМК — остиомеатальный комплекс

ОПВЧС — одонтогенный перфоративный верхнечелюстной синусит

СОВЧП — слизистая оболочка верхнечелюстной пазухи

у. ед. — условные единицы