

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О.БОГОМОЛЬЦЯ
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Кваліфікована наукова праця
на правах рукопису

БАБЧЕНКО НАТАЛІЯ ВІТАЛІЇВНА

ДИСЕРТАЦІЯ

**КЛІНІКО-ГІСТОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА СИНДРОМУ
ПОСТНАЗАЛЬНОГО СТІКАННЯ У ПАЦІЄНТІВ З ВИКРИВЛЕННЯМ
НОСОВОЇ ПЕРЕДІЛКИ**

УДК 616.211-002.2:616-018:616-021.3

222 Медицина

22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття ступеня доктора філософії.

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

Бабченко Наталія Віталіївна

(підпис, ініціали та прізвище здобувача)

Науковий керівник – **Дєєва Юлія Валеріївна**, доктор медичних наук,
професор

Київ 2024

АНОТАЦІЯ

Бабченко Наталія Віталівна. Клініко-гістологічна характеристика синдрому постназального стікання у пацієнтів з викривленням носової переділки. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії, галузь знань – 22 «Охорона здоров'я», спеціальність – 222 «Медицина». – Міністерство охорони здоров'я України, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, 2024 р.

У дисертаційній роботі представлені результати клініко-гістологічного та лабораторного обстеження хворих з діагнозом: викривлення носової переділки з синдромом постназального стікання. Дане захворювання є доволі розповсюдженим в отоларингологічній патології та складає 7% у популяції, що в свою чергу впливає на якість життя та виникнення супутніх захворювань. Лікування викривлення носової переділки включає проведення хірургічних втручань, що спрямовані на відновлення нормальної анатомії носової порожнини. Якщо лікування даного захворювання не розглядати, як тільки хірургічне, то необхідно додатково розуміти та визначити етіологічний фактор виникнення даного синдрому. На сьогоднішній день хірургічне втручання є єдиним напрямком лікування викривлення носової переділки, а скарги на постійний кашель, та відчуття стікання слизу по задній стінці глотки не враховуються, та в більшості випадків розглядаються лікарями, як симптоми хронічного запалення приноскових пазух існує необхідність в визначенні нових шляхів та напрямків покращення лікування. Основна ідея дисертаційної роботи була в тому, що у пацієнтів з викривленням носової переділки та СПС окрім механічного порушення потоку повітря існують гістологічні особливості перебудови структури слизової оболонки та зміни секреції, що відрізняють її від популяції пацієнтів з викривленням носової переділки та іншими порушеннями будови носової порожнини без скарг на хронічний

кашель та стікання слизу по задній стінці глотки. Додаткове розуміння механізмів та змін слизової оболонки носової порожнини пацієнтів цієї групи дозволить в рамках стратегії комплексного лікування досягти вищої ефективності і сприятиме кращій регресії клінічних симптомів та покращення якості життя пацієнтів.

У дослідження увійшло 315 пацієнтів, у яких було діагностовано викривлення носової перегородки. Після проведення на першому візиті ендоскопічного огляду, аналізу результатів КТ та попереднього опитування за допомогою SNOT 22 ми відібрали 74 пацієнта які відповідали всім критеріям та розділили їх на дві групи: основну (n - 49) і контрольну (n - 25).

Середній вік 49 пацієнтів основної групи склав 35,8 років, 25 осіб контрольної 36,8 років. В основну групи (n - 49) включено 30 (61,2%) чоловіків і 19 (38,8%) жінок, в контрольну групу (n - 25) включено 15 (60%) чоловіків і 11 (40%) жінок.

У нашому дослідженні показано, що викривлення носової перегородки є причиною низки морфологічних змін слизової оболонки, які з часом можуть приводити до значного порушення носового дихання та можливості виникнення якісно нових ускладнень. Результати дослідження свідчать про те, що викривлення носової перегородки призводить до специфічних гістопатологічних змін у слизовій оболонці носа. Ці зміни кардинально відрізняються по обидві сторони носової перегородки, але виявлено, що вони більш серйозні на увігнутій стороні, ніж на опуклій. Викривлення носової перегородки створює передумови до перебудови гістологічної структури носової порожнини, гіпертрофічних змін на увігнутій стороні та, навпаки – атрофічних на опуклій, та як наслідок, розвитку хронічного запалення та локальної гіперсекреції за рахунок набряку та порушень мукоціліарного кліренсу, що в свою чергу може бути одним з механізмів виникнення синдрому постназального стікання.

Також при аналізі результатів дослідження секреції муко полісахаридів слизової оболонки носової порожнини ми отримали дані, які вказують на те, що викривлення носової переділки, зокрема випукла частина, може впливати на зниження експресії MUC-1 та значне збільшення експресії MUC-5AC. Тому такі зміни можуть бути пов'язані із зміною фізико-хімічних властивостей слизу носової порожнини, наслідком чого є розвиток СПС.

Наукова новизна отриманих результатів полягає у тому, що:

Вперше на підставі результатів комплексних морфологічних досліджень, включно гістологічними та лабораторними методами діагностики, деталізовані особливості будови СО носа у пацієнтів з викривленням носової переділки та СПС. Отримані результати об'єктивізують свідчення про наслідки дії зміни архітекtonіки носової порожнини на дихальну систему людини, надають пріоритетну інформацію відносно патогенезу і патоморфозу СПС – на фоні одного з най розповсюдженої причини порушення носового дихання, а саме, викривлення носової переділки. Отримані дані також мають значення для трактування механізмів виникнення симптомів пов'язаних з СПС.

Практичне значення одержаних результатів:

- Доповнити наукові дані в практичній оториноларингології щодо можливості оцінки сучасних клінічних діагностичних критеріїв виникнення симптомів при СПС на фоні викривлення носової перегородки, що в свою чергу може сприяти вибору тактики лікування;
- Підвищити ефективність лікування хворих з СПС завдяки персоніфікованому підходу до лікування на основі клінічних показників, що дозволяє виділити групи пацієнтів, яким може бути застосована стратегія консервативної терапії на користь відмови від хірургічного лікування;

- Удосконалення способу лікування СПС на фоні викривленням носової переділки за рахунок розуміння специфічних гістопатологічних змін в структурі слизової оболонки носової порожнини;
- Проведення оцінки параметрів якості життя, як критерію визначення майбутньої тактики лікування пацієнтів та його відповідності вимогам належної клінічної практики;
- Впровадити результати дослідження пацієнтів з СПС та викривленням носової переділки для підвищення ефективності лікування, що дозволить значно поліпшити якість лікування, зважаючи на особливості будови слизової оболонки.

Ключові слова: викривлення носової переділки, синдром постназального стікання, мукоциліарний кліренс, носова порожнина, назальна обструкція, гістологія, комп'ютерна томографія, септопластика, риносинусит, назофарингіт, дихальні шляхи, риніт, запалення, хірургічне втручання.

Список публікацій здобувача

Наукові праці в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. N. V. Babchenko, O. M. Grabovyi, Y. V. Dieieva, S. E. Konovalov “HISTOLOGICAL PECULIARITIES OF NASAL CAVITY MUCOSA IN PATIENTS WITH DEVIATED NASAL SEPTUM AND POSTNASAL DRIP SYNDROME” «World of Medicine and Biology» №2(84), 2023 year, 034-039 pages, index UDK 616.211-008.811 DOI: [10.26724/2079-8334-2023-2-84-34-39](https://doi.org/10.26724/2079-8334-2023-2-84-34-39) (Web of science)
2. Natalia V. Babchenko “THE CONDITION OF “MUCOCILIARY CLEARANCE IN PATIENTS WITH NASAL SEPTUM DEVIATION AND POSTNASAL DRIP SYNDROME” « Clinical and Preventive Medicine»,

3. Natalia V. Babchenko, Julia V Deyeva, Serhii E. Konovalov, Oleksiy V. Motailo "Indicators of MUC 5AC and MUC 1 Mucopolysaccharide Expression in the Nasal Mucosa of Patients with Postnasal Drip Syndrome and Nasal Septum Deviation" « Clinical and Preventive Medicine », DOI: <https://doi.org/10.31612/2616-4868.2.2024.06> (Scopus)

Наукові праці які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. Бабченко Н.В. Клініко-гістологічна характеристика синдрому постназального стікання у пацієнтів з викривленням носової переділлки. Український науковий медичний молодіжний журнал. 2022;2 (130): 37.
2. Бабченко Н.В., Деєва Ю.В., Коновалов С.Е., Мотайло О.В. «Роль MUC 1 та MUC 5AC в надлишковій продукції назального секрету, як фактор виникнення синдрому постназального стікання у пацієнтів з викривленням носової переділлки» Український науково-медичний молодіжний журнал : спецвип. №1 "Спеціальні питання діагностики та лікування захворювань лор-органів, краніофасціальної ділянки та органу зору", XV Науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю, 21 квітня 2023 р С.70-71
3. Бабченко Н.В. «Стан мукоциліарного кліренсу у пацієнтів з викривленням носової переділлки та синдромом постназального стікання» V Україно-Польський конгрес «Іноваційні технології в отоларингології». Ukrainian scientific medical youth journal, Supplement № 1 (137) 2023, 70.
4. Бабченко Н.В., Деєва Ю.В., Коновалов С.Е. «Клініко-гістологічна характеристика синдрому постназального стікання у пацієнтів з викривленням

носової переділки» доповідь на 30 Міжнародній медичній виставці «Public health» 06.10.2021

5. Бабченко Н.В., Дєєва Ю.В., Коновалов С.Е. «Клініко-гістологічна характеристика синдрому постназального стікання у пацієнтів з викривленням носової переділки» доповідь на Сателітному симпозіумі « Спеціальні питання діагностики та лікування захворювань ЛОР-органів, краніофасціальної ділянги та органа зору» 10.06. 2022

ABSTRACT

Babchenko Nataliia Vitalivna. Clinical and histological characteristics of postnasal runoff syndrome in patients with curvature of the nasal partition. – Qualifying scientific work as a manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy, field of knowledge – 22 "Health care", specialty – 222 "Medicine". – Ministry of Health of Ukraine, Bogomolets National Medical University, 2024.

The dissertation presents the results of clinical, histological and laboratory examination of patients diagnosed with curvature of the nasal partition with postnasal drainage syndrome. This disease is quite common in otolaryngological pathology and accounts for 7% which in turn affects the quality of life and the occurrence of concomitant diseases. Basic treatment of curvature of the nasal partition includes surgical interventions aimed at restoring the normal anatomy of the nasal cavity. If the treatment of this disease is not considered as only surgical, then it is necessary to additionally understand and determine the etiological factor of the occurrence of this syndrome. Taking into account the fact that today surgical treatment remains the main therapeutic strategy for the curvature of the nasal partition, and complaints of constant cough and a feeling of mucus flowing down the back of the pharynx are not taken into account, and in most cases are considered by doctors as symptoms of chronic inflammation of the paranasal sinuses, there is a need to find new approaches to the combination of conservative and surgical treatment. The concept of the dissertation was that in patients with curvature of the nasal partition and SPS, in addition to mechanical disturbance of air flow, there are histological features of restructuring the structure of the mucous membrane and changes in secretion, which distinguish it from the population of patients with

curvature of the nasal partition and other disorders of the structure of the nasal cavity without complaints of chronic cough and mucus flowage along the posterior pharyngeal wall. Additional understanding of the mechanisms and changes in the nasal mucosa of patients in this group will allow the complex treatment strategy to achieve greater efficiency and contribute to better regression of clinical symptoms and improve the quality of life of patients.

The study included 315 patients who were diagnosed with a deviated nasal septum. After conducting an endoscopic examination, analysis of CT results and a preliminary interview with SNOT 22 at the first visit, we selected 74 patients who met all the criteria and divided them into two groups: the main group (n - 49) and the control group (n - 25). The mean age of 49 patients in the intervention group was 35.8 years, and the mean age of 25 patients in the control group was 36.8 years. The main group (n - 49) included 30 (61.2%) men and 19 (38.8%) women, the control group (n - 25) included 15 (60%) men and 11 (40%) women.

In our study, it was shown that the curvature of the nasal partition is the cause of a number of morphological changes in the mucous membrane, which over time can lead to a significant impairment of nasal breathing and the possibility of qualitatively new complications. The results of the study indicate that the curvature of the nasal partition leads to specific histopathological changes in the nasal mucosa. These changes are radically different on both sides of the nasal partition, but they have been found to be more severe on the concave side than on the convex side. The curvature of the nasal partition creates prerequisites for the restructuring of the histological structure of the nasal cavity, hypertrophic changes on the concave side and, conversely, atrophic changes on the convex side, and, as a result, the development of chronic inflammation and local hypersecretion due to edema and impaired mucociliary clearance, which in turn can be one of the mechanisms of postnasal drainage syndrome. Also, when analyzing the results of the study of the secretion of mucopolysaccharides of the nasal mucosa, we obtained data indicating

that the curvature of the nasal partition, in particular the convex part, can affect the decrease in the expression of MUC-1 and a significant increase in the expression of MUC-5AC. Therefore, such changes may be associated with a change in the physicochemical properties of the mucus of the nasal cavity, which results in the development of ATP.

The scientific novelty of the obtained results lies in the fact that for the first time, based on the results of complex morphological studies, including histological and laboratory diagnostic methods, the structural features of the nasal CO in patients with curvature of the nasal partition and SPS were detailed. The obtained results objectify the evidence about the consequences of the effect of changes in the architectonics of the nasal cavity on the human respiratory system, provide priority information regarding the pathogenesis and pathomorphosis of SPS – against the background of one of the most common causes of nasal breathing disorders, namely, curvature of the nasal partition. The findings are also relevant for the interpretation of the mechanisms of symptoms associated with ATP.

The practical significance of the results:

- to supplement scientific data in medicine, in particular otorhinolaryngology, on the possibility of assessing modern clinical diagnostic criteria for the occurrence of symptoms in SPS against the background of curvature of the nasal septum, which in turn can contribute to the choice treatment method;
- to increase the effectiveness of treatment of patients with SPS due to a personalized approach to treatment based on clinical indicators, which allows to identify groups of patients who can benefit from a strategy of conservative therapy in favor of abandoning surgical treatment;
- improvement of the method of treatment of SPS against the background of curvature of the nasal partition due to the understanding of specific histopathological changes in the structure of the mucous membrane of the nasal cavity;

- assessment of quality of life parameters as a criterion for determining the future tactics of treatment of patients and its compliance with the requirements of good clinical practice;

- to implement the results of the study of patients with SPS and curvature of the nasal partition to increase the effectiveness of treatment, which will significantly improve the quality of treatment, taking into account the peculiarities of the structure of the mucous membrane.

Key words: nasal septum deviation, postnasal drip syndrome, mucociliary clearance, nasal cavity, nasal obstruction, histology, computed tomography, septoplasty, rhinosinusitis, nasopharyngitis, airways, rhinitis, surgical delivery, inflammation.

List of applicant's publications:

1. N. V. Babchenko, O. M. Grabovyi, Y. V. Dieieva, S. E. Konovalov “HISTOLOGICAL PECULIARITIES OF NASAL CAVITY MUCOSA IN PATIENTS WITH DEVIATED NASAL SEPTUM AND POSTNASAL DRIP SYNDROME” «World of Medicine and Biology» №2(84), 2023 year, 034-039 pages, index UDK 616.211-008.811 DOI: [10.26724/2079-8334-2023-2-84-34-39](https://doi.org/10.26724/2079-8334-2023-2-84-34-39) (Web of science)
2. Natalia V. Babchenko “THE CONDITION OF “MUCOCILIARY CLEARANCE IN PATIENTS WITH NASAL SEPTUM DEVIATION AND POSTNASAL DRIP SYNDROME” « Clinical and Preventive Medicine», UDC 616.211-008.811 DOI: [https://doi.org/10.31612/2616-4868.4\(26\).2023.08](https://doi.org/10.31612/2616-4868.4(26).2023.08) (Scopus)

3. Natalia V. Babchenko, Julia V Deyeva, Serhii E. Konovalov, Oleksiy V. Motailo "Indicators of MUC 5AC and MUC 1 Mucopolysaccharide Expression in the Nasal Mucosa of Patients with Postnasal Drip Syndrome and Nasal Septum Deviation" « Clinical and Preventive Medicine », DOI: <https://doi.org/10.31612/2616-4868.2.2024.06> (Scopus)

Scientific papers in which the main scientific results of the dissertation are published:

1. Babchenko N.V. Clinical and histological characteristics of postnasal drip syndrome in patients with nasal septum curvature. Ukrainian Scientific Medical Youth Journal. 2022;2(130):37.
2. Babchenko N.V., Deeva Yu.V., Konovalov S.E., Motailo O.V. "The role of MUC 1 and MUC 5AC in the excess production of nasal secretion as a factor in the occurrence of postnasal drip syndrome in patients with nasal resection curvature" Ukrainian scientific and medical youth journal: special issue. No. 1 "Special issues of diagnosis and treatment of diseases of the ENT organs, craniofacial area and the organ of vision", 15th Scientific and Practical Conference of Young Scientists with International Participation, April 21, 2023 P.70-71
3. Babchenko N.V. "The state of mucociliary clearance in patients with distortion of the nasal septum and postnasal drip syndrome" 5th Ukrainian-Polish Congress "Innovative technologies in otolaryngology". Ukrainian scientific medical youth journal, Supplement No. 1 (137) 2023, 70.

ЗМІСТ

Перелік умовних скорочень.....14

Вступ.....15

Розділ 1. Огляд літератури.

- 1.1 Анатомо-фізіологічні особливості слизової оболонки верхніх дихальних шляхів.....22
- 1.2 Визначення синдрому постназального стікання.....26
- 1.3 Особливості мукоциліарного кліренсу у пацієнтів з захворюваннями верхніх дихальних шляхів.....31
- 1.4 Патофізіологія синдрому постназального стікання.....34

Розділ 2. Матеріали та методи дослідження

- 2.1. Дизайн дослідження.....41
- 2.2. Об'єкт дослідження.....43
- 2.3. Методи дослідження.....45
- 2.4. Статистичні методи дослідження.....52

Розділ 3. Клінічна характеристика обстежених хворих з викривленням носової перегородки та синдромом постназального стікання за результатами SNOT-22 та сахаринового тесту.

- 3.1 Результати SNOT-22.....53
- 3.2 Результати сахаринового тесту.....56

Розділ 4. Клініко-морфологічні зміни слизової оболонки носової порожнини у пацієнтів з викривленням носової перегородки та синдромом постназального стікання.

4.1 Гістологічна характеристика слизової оболонки порожнини носа.....59

4.2 Аналіз мукополісахаридного складу слизової оболонки порожнини носа за допомогою методу Western Blot..... 72

Розділ 5. Аналіз та узагальнення результатів дослідження.....85

ВИСНОВКИ..... 90

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....93

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....94

ДОДАТКИ..... .107

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

СПС - синдром постназального стікання

АТФ - аденозинтрифосфат

МЦК - мукоциліарний кліренс

ЦА - циліарна активність

ХОЗЛ - хронічне обструктивне захворювання легень

МА - мукоциліарна активність

ВНП - викривлення носової перегородки

ЧКВ - частота коливання війок

ГЕРХ - гастроєзофагальна рефлюксна хвороба

MUC5AC - мукополісахарид 5AC

MUC1 - мукополісахарид 1

СО – слизова оболонка

ГАГ - глікозаміноглікани

ВСТУП

Актуальність:

Відчуття закладеності носа - одна з найпоширеніших скарг, з якою стикається оториноларинголог у своїй повсякденній практиці. Однією з основних патологій, що спричинює виникнення даного стану є викривлення носової переділки (Yang, Q., Li, C., Wang,). Згідно літературних джерел, зміни архітектоніки порожнини носа, які обумовлені викривленням носової перегородки можуть призводити до виникнення проблем з диханням під час сну, створюють передумови до розвитку риносинуситу та відчуття стікання слизу по задній стінці глотки (Deborah C. Sylvester, Petros D. Karkos). Перший детальний аналіз СПС здійснив Dobell в 1866 р., визначивши його як «постназальний катар», цей термін і нині використовується в літературі. СПС в більшості випадків окреслює не самостійне захворювання, а виділяє перелік станів, в результаті яких за рахунок виникнення патофізіологічних змін в носоглотці та приносових пазухах відбувається надмірне виділення слизу, що переміщується за допомогою мукоциліарного кліренсу до трахеобронхіального дерева (Deborah C. Sylvester, Petros D. Karkos,).

В нормі, площа носової порожнини становить близько 150 см², а об'єм - близько 15 мл (Wu, D., Wang, J., & Zhang, M.). Специфічна будова слизової оболонки носа забезпечує зволоження, очищення, захоплення часточок пилу та регулювання температури вдихуваного повітря (Grabovyi O.M., Prosha M.V., Huang, E., Peng, N., Xiao, F., Hu, D., Wang, X., & Lu, L.). При викривленні носової переділки відбувається компенсаторна перебудова всіх структур порожнини носа. Динаміка повітряного потоку в носовій порожнині напряму залежить від ступеню, локалізації та форми викривлення носової переділки (Shih, Y. H., Wang, T. H., Shieh, T. M., & Tseng, Y. H.). За даними Okuda M, Kanda T, у відповідь на зміни в фізіологічній динаміці повітряного потоку, виникає компенсаторна гіпертрофія СО носової порожнини на стороні вгинання, спостерігається зміна нормальної анатомії

остіомеатального комплексу та порушення роботи мукоциліарного кліренсу (Лайко, Куца). Jang та ін. в своєму дослідженні визначили посилення запальної інфільтрації та зменшення ацинусів залоз в слизовій оболонці на увігнутій стороні СО в ділянці нижніх носових раковин порівняно з контрольною групою, а також дослідили наявність сквамозної метаплазії респіраторного епітелію (Kim, H. S., Kim, H. J., Kim, N., Song, J. J., Son, B. S., Yang, J. H.). За даними Lakshit Kumar, Basavaraj P. Belaldavar, Nema Bannur інтенсивність лімфоцитарної інфільтрації та наявність плоскої метаплазії в СО на увігнутій стороні носової переділочки була вище, ніж на вигнутій. В своєму дослідженні R. G. Mariappan, підтвердив що пацієнти з викривленою носовою переділочною окрім гістологічних змін в СО також мають порушення мукоциліарного кліренсу.

Мукоциліарний кліренс (МЦК) є життєво важливим ключовим механізмом захисту верхніх дихальних шляхів людини, що захищає організм від шкідливих речовин, що вдихаються. МЦК, це система очищення, що працює для транспортування слизу, який вистилає слизову оболонку носа у напрямку до носоглотки (Куца). Епітелій носової порожнини висланий війками, що коливаються на частоті 7-16 Гц при нормальній температурі тіла (Seibold). МЦК залежить від двох принципових компонентів - фізико-хімічних властивостей та кількості слизу, а також властивостей війок, що рухаються (частота, биття та координація) (Cohen).

Вперше ціліарна активність була відкрита 1835 р. Sharpey і лише в минулому столітті дану функцію стали розглядати як провідну ланку у фізіології приносних пазух (Cohen, Sleight). W. Messerklinger вперше вивчив напрямок переміщення слизу в порожнині носа та приносних пазухах, а також шляхи дренажу для кожної з приносних пазух і заснував теорію патогенезу синуситу. Також він припустив, що деякі ділянки порожнини носа

та приносних пазух мають кращий дренаж за рахунок найшвидшого МЦК (Messerklinger).

За даними літератури, саме недостатність МЦК є одним із ключових моментів у розвитку запальних захворювань порожнини носа та виникнення синдрому постназального стікання. Механізми формування морфофункціональних змін МЦК досі залишаються маловивченими, а наявні дані дуже суперечливі, у зв'язку з чим вивченню роботи вій миготливого епітелію приділяється велика увага (Cohen). Незважаючи на накопичення значної кількості інформації, в даний час залишається багато невирішених питань.

«Золотим стандартом» у вивченні МЦК по праву вважається сахаринний тест, як найпростіший у застосуванні, не інвазивний, загальнодоступний та достовірний метод. Однак, незважаючи на всі плюси, цей спосіб дослідження транспортної функції слизової оболонки порожнини носа є суб'єктивним. Тому що дозволяє опосередковано оцінювати стан мукоциліарного кліренсу, орієнтуючись виключно на відчуття пацієнта. У зв'язку з цим існують обмеження при використанні сахаринного тесту: ранній дитячий вік, спотворена смакова чутливість, психіатрична патологія. Крім того, даний метод дає лише загальну оцінку стану МЦК, не надаючи жодної конкретної інформації про стан кожної з його ланок (Dalhamn).

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

Наукова робота виконана в рамках НДР «Розробка та удосконалення нових технологій у діагностиці та лікуванні гострих та хронічних захворювань органів голови та шиї» УДК 616.21/.22;616.28,616.211/.22+616.28]-036.11/.12-07-08-089 № держреєстрації 0120U100813.

Мета дослідження: підвищення ефективності лікування хворих з викривленням носової перегородки та СПС шляхом визначення можливих

патогістологічних змін слизової оболонки носової порожнини що можуть впливати на виникнення цього стану.

У відповідності до мети сформульовані наступні задачі дослідження:

1. Розподіл пацієнтів з постназальним стіканням за основним захворюванням ЛОР-органів. Визначення груп дослідження за наявністю патології у вигляді викривлення носової перегородки в комбінації з синдромом постназального стікання та без нього.
2. Визначити вплив синдрому постназального стікання на якість життя пацієнтів за результатами опитувальника SNOT 22 для хворих з деформацією перегородки носа.
3. Визначити впливу синдрому постназального стікання на патогістологічний стан слизової оболонки для хворих з деформацією перегородки носа.
4. Визначити вплив синдрому постназального стікання на лабораторні показники, а саме секрецію мукополісахаридів MUC 5 AC та MUC 1 у пацієнтів з деформацією перегородки носа.
5. Визначити особливості клініки синдрому постназального стікання та показників якості носового дихання у пацієнтів з деформацією перегородки носа.

Об'єкт дослідження: Стан слизової оболонки хворих з деформацією перегородки носа та СПС.

Предмет дослідження: клінічні симптоми, стан мукоциліарного кліренсу, патогістологічні зміни слизової оболонки, лабораторні показники мукополісахаридів MUC5AC та MUC1 у хворих з СПС та деформацією перегородки носа.

Методи дослідження: стандартний клінічний підхід (ретельне зібрання скарг хворого, анамнезу життя та анамнезу хвороби, об'єктивний огляд пацієнта), інструментальні (ендоскопічне дослідження носової порожнини з метою візуалізації анатомічних структур порожнини носа), функціональні (швидкість МТ), гістологічні, лабораторні (Вестерн Блот аналіз), статистичні (обробка отриманих показників.)

Наукова новизна роботи:

Вперше на підставі результатів комплексних морфологічних досліджень, включно гістологічними та лабораторними методами діагностики, деталізовані особливості будови СО носа у пацієнтів з викривленням носової переділки та СПС. Отримані результати об'єктивізують свідчення про наслідки дії зміни архітекτονіки носової порожнини на дихальну систему людини, надають пріоритетну інформацію відносно патогенезу і патоморфозу СПС – на фоні одного з най розповсюдженої причини порушення носового дихання, а саме, викривлення носової переділки. Отримані дані також мають значення для трактування механізмів виникнення симптомів пов'язаних з СПС.

Практичне значення результатів дослідження надають перспективи:

- внести вагомий вклад в медичну науку, а саме в оториноларингологію, шляхом нової оцінки клініко-лабораторних особливостей виникнення симптомів при СПС на фоні викривлення носової перегородки, що в свою чергу може сприяти вибору оптимальної методики лікування;
- удосконалити та персоніфікувати підхід до лікування пацієнтів з СПС на основі клінічних показників, що дозволяє виділити групи пацієнтів, яким може бути застосована стратегія консервативної терапії на користь відмови від хірургічного лікування;

- удосконалення способу лікування СПС на фоні викривленням носової переділки за рахунок розуміння специфічних гістопатологічних змін в структурі слизової оболонки носової порожнини;
- проведення оцінки параметрів якості життя, як критерію визначення майбутньої тактики лікування пацієнтів та його відповідності вимогам належної клінічної практики;
- впровадити результати дослідження пацієнтів з СПС та викривленням носової переділки для підвищення ефективності лікування, що дозволить значно поліпшити якість лікування, зважаючи на особливості будови слизової оболонки.

Особистий внесок здобувача.

Дисертантом особисто проведено оцінку літературних джерел. Спільно із науковим керівником дисертаційної роботи визначені об'єкт дослідження, набрані групи, проведено ретельний підбір методик дослідження та затверджений план роботи. Також із допомогою наукового керівника проведено обробку та узагальнення результатів та висновків дослідження. Автором проведено включення в дослідження хворих, що знаходились під особистим спостереженням. Автор самостійно проводив всі необхідні обстеження, лікування хворих, та забір післяопераційного матеріалу, підготовку гістологічних препаратів та матеріалів для проведення Western - Blot аналізу. Обробка статистичних даних, співставлення отриманих напрацювань дослідження з джерелами літератури проведено самим дисертантом. Також самостійно сформульовані всі висновки, проведено узагальнення всіх даних, отриманих в процесі виконання роботи. Самостійно написані всі розділи дисертації, проведено представлення здобутків на конференціях та в базах даних Scopus та Web of Science. Оригінальні дослідження згідно тематики дисертації опубліковано спільно з науковим

керівником та вченими, що брали участь в етапах дослідження, в даних публікаціях дисертант висвітлив провідний спектр дослідження.

Презентація результатів наукової праці, етапів дослідження та отриманих результатів висвітлено науково-практичних конференціях:

– XII Міжнародна науково-практична конференція студентів та молодих вчених «Спеціальні питання та лікування захворювань лор-органів, краніофасіальної ділянки та органа зору». Київ, 26-27 березня, 2020 р. – публікація тез;

– IV Україно-Польський конгрес «Інноваційні технології в оториноларингології». Київ, 10 червня 2022 р.- публікація тез;

Публікації. За темою дисертаційного дослідження надруковано 3 наукові праці: із них 2 статті опубліковано в періодичних виданнях, які входять до науково-метричної бази Scopus, 1 стаття опублікована в періодичному виданні, що входить до науково-метричної бази Web of science 3 - тези науково-практичних конференцій з міжнародною участю.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена на 109 сторінках машинопису (99 сторінок – основного тексту) і складається із анотації, вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, 2 розділи власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури, 1 додатку. Робота ілюстрована 14 таблицями, 26 рисунками. Список використаної літератури містить 132 джерел літератури, з яких 6 кирилицею, 126 латиницею.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Анатомо-фізіологічні особливості слизової оболонки верхніх дихальних шляхів.

Верхніх дихальних шляхі включають в себе такі анатомічні структури як: ніс та його приносіві пазухи, глотка, гортань. Носова порожнина знаходиться в просторі між ротовою порожниною та основою черепа, а з бічних сторін між парними верхньощелепними і парними гратчастими кістками [74,114,128]. Носова перегородка розділяє порожнину носа на дві порожнини. Порожнина на сполучається з приносівими пазухами: верхньощелепною, фронтальною, етмоїдальною, сфеноїдальною [8,80,127]. Слизова оболонка носової порожнини на містить в собі підслизового шару Носова порожнина поділяється на 2 зони: дихальну і нюхову. Дихальна ділянка займає нижній і половину середнього носового ходу. У цій зоні слизова оболонка представлена багаторядним циліндричним миготливим епітелієм. Характерною особливістю слизової оболонки в ділянці нижніх носових раковин є наявність венозних сплетень в підслизовій тканині [75, 96]. Це дає можливість носовим раковинам регулювати об'єм і в свою чергу просвіт загального носового ходу під впливом подразнювальних факторів. При вдиху повітря проходить турбулентно в напрямку верхнього носового ходу, після чого має нисхідний шлях до хоан. Дихання є невід'ємною частиною нашої фізіології, і різні його порушення можуть викликати патологічні стани всього організму [41, 56, 131].

Кількість вдихуваного повітря в нормі сягає 500 мл за один акт, що в свою чергу забезпечує нормальну вентиляцію легень, при проведенні багатьох досліджень виявлено, що при переході на ротове дихання зменшується об'єм вентиляції легень на 25-30%, наслідком чого є вплив на газовий склад крові

[132]. При дії різних подразників в тому числі і психічних чинників наповнення слизової оболонки кров'ю може змінюватися рефлекторно, що в свою чергу призводить звуження або розширення просвіту порожнини носа [65, 117, 130]. Провідним чинником в турбулентності потоку повітря є структура та архітектоніка порожнини носа, пропорція обох її половин. За літературними даними об'єм носової порожнини дорослої здорової людини складає від $1,3 \times 10^{-5}$ до $3,1 \times 10^{-5}$ см³ [3, 103, 127]. Захисна функція носової порожнини полягає у зігріванні, зволоженні, усуненні поллютантів та знезаражуванні повітря. Завдяки роботі секреторних залоз виконується функція зволоження вдихаємого повітря [43,109,122]. Внаслідок наявності порушень пов'язаних з носовим диханням у пацієнтів можливе виникнення таких симптомів, як сльозотеча, кашель, підвищення тиску[132].

В багатьох дослідженнях виявили, що при змінах архітектоніки носової порожнини, а саме зменшення її об'єму можлива зміна напрямку та швидкості вдихаємого повітря, що в свою чергу буде призводити до подразнення та збільшення тиску на слизову оболонку носової порожнини і призводити до погіршення носового дихання [130, 104]. Серед основних причин, які можуть призводити до змін в носовій порожнині, зміну повітряного потоку в ній, є зміни в будові носової переділки та носових раковин. На відміну від того що, викривлення носової переділки є постійним фактором, чи виникає на фоні гострої травми об'єми носових раковин в більшій мірі залежать від стану слизової оболонки носової порожнини та наявності запальних та хронічних захворювань носової порожнини, таких як : алергічний риніт, вазомоторний риніт, атрофічний риніт. [28, 32, 38, 111]. На основі аналізу комп'ютерної томографії та риноманометрії стало можливим візуалізувати рух повітря в носовій порожнині в залежності від її форми та об'єму, що дає розуміння в визначені можливих анатомічних дефектів які можуть на це впливати, та прогнозування об'ємів щодо їх корекції [29, 104].

Зміни в потоках повітря в носовій порожнині можуть виникати навіть у пацієнтів, які не пред'являють скарг на закладеність носа та зміну носового дихання. З літературних джерел, наявність показів до септопластики є недостатність об'ємів вдихаємого повітря на 42–46% а також збільшення опірності турбулентного потоку за результатами ринопневмометрії на 62–74% [19, 49, 118].

Одною з функцій порожнини носа є рефлекторна регуляція дихання. Так у своєму дослідженні Ferkol встановив, що подразнення рефлекторний зон носової порожнини, які викликаються потоком вдихуваного повітря нормалізують роботу скелетної мускулатури далянки грудної клітки, які беруть участь в акті дихання, а в свою чергу при переході на дихання ротом може значно погіршуватись загальний фізичний стан [21].

Специфічна будова слизової оболонки носа забезпечує зволоження, очищення, захоплення часточок пилу та регулювання температури вдихуваного повітря [11,132]. У нормальному стані слизовою оболонкою носа секретується близько 100-500 мл слизу на добу, який служить для підтримки вологого стану порожнини носа, зволоження вдихуваного повітря, адгезії політантів і видалення їх з порожнини носа в носоглотку внаслідок діяльності миготливого епітелію, та подальшого непомітного проковтування. У випадку надлишкового вироблення слизу, або зміни його консистенції на більш густу - це стає помітним для пацієнта [44, 81, 109]. Стікання назального секрету у глотку і гортань протягом доби проявляється по-різному. Під час сну слиз потрапляючи в гортаноглотку, впливає на рефлексогенні зони, чим викликає кашель, а вдень ці скарги менш помітні, внаслідок рефлекторного проковтування секрету [27, 51].

1.2 Визначення синдрому постназального затікання

Протягом тривалого періоду історії розвитку ЛОР напрямку хворі зі скаргами на відчуття стікання слизу по задній стінці глотки залишалися без належної уваги. Ще в 1962 році американці F.R.Naase та J.T.Noguera відмітили: «Практичний лікар щодня стикається з 1-2 пацієнтами, які скаржаться на постназальне стікання, проте не всі вони отримують належну увагу» [30, 78,]. За результатами робіт M. Forer та S. Ananda постназальне стікання може бути результатом багатьох патологічних станів, що можуть супроводжуватись порушенням продукції та транспорту слизу з носової порожнини та приносних пазух. Однак, якщо не виявлено причинне захворювання цей стан може трактуватись як варіант норми, без призначення компенсаторної терапії для пацієнта [22]. В своєму дослідженні Irwin R.S., провів проспективне дослідження причин виникнення хронічного кашлю та виявив, що у 54% хворих – постназальний синдром, у 28% - гастроєзофагальний рефлюкс, у 7% хворих діагностовано хронічні зміни бронхіального дерева, у 6% обстежених – підвищена бронхіальна секреція, 12% дослідженим діагностовані інші причини кашлю, і 1% з нез'ясованою етіологією. При цьому, у 25% обстежених було виявлено комбінацію етіологічних факторів, що призводили до кашлю. Цей фактор підкреслює складність діагностики і виявлення основної причини проблеми [36]. Проте, згідно Morice (2004) залишається без уваги достатня кількість хворих, що мають скарги на відчуття стікання слизу в ротоглотці, що в анамнезі не зверталися до лікаря з проблемою постійного кашлю [64]. Схожі результати отримали J. O'Hara та N.S. Jones, які в своєму дослідженні зробили висновок, що тільки невелика кількість пацієнтів з вірусним або бактеріальним риносинуситом та синдромом постназального стікання які не мають супутньої

патології з боку нижніх дихальних шляхів скаржаться на кашель. Хоча при зборі анамнезу пацієнта з цією проблемою лікарі не зважають на наявність хронічної патології носа та приносних пазух [76, 110]. А. Sanu та R. Eccles відзначають, що і в теперішній час в медичних колах не має єдиної думки щодо значення СПС. Велику полеміку викликає також визначення походження та механізму кашлю при постназальному синдромі [86].

Перший детальний аналіз СПС здійснив Dobell в 1866 р., який визначив його як «постназальний катар», цей термін і досі використовується в літературі. СПС частіше визначають як не самостійне захворювання, а сукупність симптомів, які призводять до стікання слизових виділень по носоглотці в ділянку трахеобронхіального дерева [130]. Проте, ще 1794 року J.Frank дав визначення «глоткової форми хронічного катару». І ця стаття, видана в XVIII столітті, вважається першоджерелом визначення СПС [25]. З часів першого опису цього стану протягом кількох століть СПС продовжували розглядати, як наслідок різних патологічних процесів, починаючи від впливу зовнішніх факторів середовища та закінчуючи системними захворюваннями, наприклад, гіпотиреозом. Так, M. Mackenzie та J. Macdonald, визначили, синдром постназального стікання, як «американський катар», за рахунок більш значного розповсюдження даної проблеми в Сполучених Штатах Америки - в порівнянні з Європейськими країнами, що було пов'язано на думку авторів із сухим та запиленим кліматом [57,58]. Можливо тому термін «постназальний синдром» вважався в США прийнятним, як діагноз. У Великобританії, однак, такий підхід критикувався, і не був визнаний, як проблема, наголошуючи на ряді більш важливих медичних питань [97]. В даний час термін є спірним в обох країнах. У США, при виявленні патології верхніх дихальних шляхів, рекомендують використовувати термін «кашльовий синдром верхніх дихальних шляхів» [87]. Згідно А. Sanu та R. Eccles (2008) в цьому випадку визначається велика група пацієнтів з кашлем нез'ясованої етіології та залишається незрозумілим його механізм:

постназальне затікання, пряме подразнення або запалення кашльових рецепторів [97]. У Великобританії рекомендовано визначати цей стан як: «риносинусит» [77]. В своїх роботах Morice дотримується подібної позиції, стверджуючи, що СПС є симптомом незважаючи на його широку поширеність та об'єктивні критерії, а терміни «риніт» або «риносинусит» більш виправдані при його трактуванні [64]. Однак використання такого підходу не враховує хворих з іншими станами, у яких також відзначаються прояви синдрому.

Класичними проявами синдрому ще з часів Н.Dobell XIX столітті вважалися:

1. Наявність відчуття у пацієнта стороннього тіла в ділянці носоглотки. Посилення даної скарги в більшій мірі турбують в першій половині дня, особливо під час пробудження, та можуть супроводжуватись першінням, дискомфортом у горлі, проте при огляді глотки ознаки запалення відсутні.
2. Періодичний кашель, який турбує під час сну та пробудження, а при аускультатії легенів патологічні зміни відсутні.
3. Часте відходження слизових згустків, які іноді бувають забарвленими. Під час огляду глотки можлива візуалізація слизових тяжів, що тягнуться з носоглотки за м'яким піднебінням, або видно, що вся задня стінка глотки вкрита коричневим шаром слизу. Рідко відзначається збільшення та гіперемія лімфатичних вузлів задньої стінки глотки [15].

Протягом трьох століть, незважаючи на запропоновані різні визначення СПС, клінічні прояви його - не змінилися. Так, на думку G. Macdonald, у пацієнта з СПС відзначається постійне відхаркування слизу, якому передують інспіраторний рух носом, що просуває слиз в носоглотку. Згодом може відмічатися зміна голосу через постійну обструкцію носоглотки, що перешкоджає щільному приляганню м'якого піднебіння до задньої стінки глотки або через неадекватне функціонування м'якого піднебіння. Голос стає гнусавим [57]. Richards в своїх роботах привів, що одними з основних скарг,

характерних для СПС є відчуття наповнення носоглотки, відчуття стороннього тіла, тенденція до численних спроб його проковтування, що в подальшому переходить у постійне відхаркування, що не приносить полегшення [97]. Кашель при СПС не є постійним симптомом і в частини пацієнтів може бути відсутнім. У той самий час, в іншій групі пацієнтів кашель може бути єдиним наявним симптомом. На думку пульмонологів, розуміння даного синдрому є важливим моментом, і запідозрювати СПС слід у хворих, які скаржаться на постійні виділення з носа, потребу в "очищенні" носоглотки, так як кашель при цій проблемі описується некоректно і діагноз хронічного бронхіту виставляється помилково [15]. Нерідко хворого приводить до лікаря не сам кашель, а побоювання того, що він є симптомом якогось важкого та серйозного захворювання. У фізіологічному плані кашель є захисним механізмом, спрямованим на видалення з дихальних шляхів надлишкового секрету. Кашльові рецептори, що локалізуються в дихальних шляхах, представлені двома типами нервових закінчень: іритантними рецепторами, що розташовані у верхніх відділах дихальних шляхів та реагують на механічні, термічні та хімічні подразники, та С-рецептори, які розташовані дистально та стимулюються різними протизапальними медіаторами (простагландини, брадикініни, субстанція Р та ін.) [63, 115]. При цьому найбільш чутливі рефлексогенні зони у дихальних шляхах наступні: задня поверхня надгортанника, передня міжчерпалоподібна поверхня гортані, ділянка голосових складок та підскладкового простору, біфуркація трахеї та місця відгалуження дольових бронхів [74,114]. Пульмонологічні прояви СПС в даному випадку (кашель, задишка, хрипи в легенях при аускультатії) обумовлені стіканням назального секрету в глотку та гортань. Крім кашлю, велика увага в пульмонології приділяється диференційній діагностиці свистячих хрипів (wheeze), які являють собою безперервні музичні звуки, що тривають не менше 250 мс [55] і викликані вібрацією протилежних стінок дихальних шляхів, що призводить до їх звуження, аж до повного закриття.

[23]. Хрипи можуть бути високо- та низькотональними, вони складаються з одного або декількох звукових відтінків, що виникають як під час вдишу, так і - видиху, та створюються дихальними шляхами будь-якого розміру - від великих екстраторакальних до дрібних інтрааторакальних. Існує значна кількість станів, що мають різну анатомічну локалізацію, які можуть призводити до обструкції дихальних шляхів та появи експіраторних або інспіраторних свистячих хрипів. При цьому, бронхіальна астма не є найчастішою причиною свистячих хрипів [53]. В одному з досліджень вивчалися акустичний спектр і частота поширеності різних станів, що зумовлюють появу свистячих хрипів. Згідно з проведеним дослідженням, найчастішою причиною свистячих хрипів у хворих, які звертаються за амбулаторною медичною допомогою є синдром постназального стікання [84]. Експіраторні свистячі хрипи, обумовлені СПС, виникають у екстраторакальних дихальних шляхах, головним чином, в ділянці голосових зв'язок [35, 85].

1.3. Особливості мукоциліарного кліренсу у пацієнтів з захворюваннями верхніх дихальних шляхів

Мукоциліарний кліренс, є ключовим механізмом захисту верхніх дихальних шляхів людини, що сприяє очищенню організму від шкідливих речовин, що вдихаються [120]. Мукоциліарний кліренс - це система очищення, що працює для транспортування слизу, який вистилає слизову оболонку носа у напрямку до носоглотки і виділяється циліарними клітинами [70, 121]. Дані клітини створюють епітелій носової порожнини, і мають на своїй апікальній поверхні війки, що коливаються на частоті 7-16 Гц при нормальній температурі тіла [104]. Кожна така клітина несе на своїй апікальній поверхні близько 200 вій, що здійснюють 230-260 коливальних рухів за хвилину. Ефективність роботи миготливого епітелію слизової оболонки значною мірою залежить від присутності іонів калію та магнію [102; 41]. Рух вій здійснюється за допомогою ковзання мікротрубочок [98, 96]. Енергія цього руху забезпечується АТФ, що розщеплюється динеїном, дія якого подібна до дії міозину. Динеїн - це Са/Mg-залежна АТФаза. Руховий цикл починається з приєднання АТФ до молекули динеїну. Розщеплення фосфатного кільця в процесі гідролізу АТФ і призводить до з'єднання молекули динеїну та тубулінової молекули сусіднього зовнішнього дублета, та супроводжується конформаційними змінами молекули динеїну - згинанням та зміщенням мікротрубочки на певній відстані [54, 107]. Це, своєю чергою, призводить до приєднання нової молекули АТФ до динеїну та розриву її зв'язків з тубуліном, внаслідок чого динеїнова ручка набуває первісної форми. Весь цикл повторюється наново. У роботі механізму очищення, крім війчастих клітин, беруть участь ще два компоненти: залози слизової оболонки та секрет, що

вкриває респіраторний тракт. Ритм руху вій залежить від в'язкості слизу, що виробляється залізистими клітинами [66, 67, 68]. Згущення або розрідження слизу сповільнює рух вій [66,67]. Співвідношення миготливих клітин до келихоподібних клітин = 5 : 1 [98]. Це співвідношення залежить від функціонального стану слизової оболонки. Нормальна швидкість мукоциліарного кліренсу становить від 4 до 20 мм/хв. [69]. Фізіологічний потік слизу в носовій порожнині не призводить до тривалого контакту слизової оболонки з подразнюючим фактором і створює нормальні умови для рівномірного руху слизу, що в свою чергу не подразнює кашльові рецептори, і слиз рефлекторно проковтується [1,72]. В свою чергу, порушення мукоциліарного транспорту призводить до необхідності залучення компенсаторних механізмів покращення евакуації слизу, таких як можливе підвищення швидкості вдихаємого повітря, що дає підстави для виникнення продуктивного кашлю [17]. Генетично обумовлена неспроможність мукоциліарного транспорту найбільш яскраво ілюструється на прикладі класичного спадкового захворювання - муковісцидозу, при якому локальна патологія хлорного каналу призводить до порушення мукоциліарного транспорту. Такою ж класичною клінічною картиною пошкодження циліарної ланки є синдром «нерухомості або акінезії вій», при якому патогенетичний ланцюжок симптомів обумовлена локальним ушкодженням вій [63,115].

Крім того, проведені A.D Jackson дослідження у 2001 році довели, що гени MUC5AC та MUC5AB відповідальні за, так званий, гіперсекреторний міфенотип, що розвивається під впливом різних факторів зовнішнього середовища, таких як пил, алергени, іританти та патогенні [37].

Мукоциліарний кліренс залежить від двох принципових компонентів - фізико-хімічних властивостей та кількості слизу, а також властивостей війок, що рухаються (частота, биття та координація) [12].

Вперше ціліарна активність була відкрита 1835 р. Sharpey і лише через століття дану функцію стали розглядати як провідну ланку у фізіології

приносних пазух [12]. W. Messerklinger вперше вивчив напрямок переміщення слизу в порожнині носа та приносних пазухах, а також шляхи дренажу для кожної з навколоносних пазух і заснував теорію патогенезу синуситу. Також він припустив, що деякі ділянки порожнини носа та приносних пазух мають кращий дренаж за рахунок найшвидшого МЦК. Фото- і відеофіксацію роботи клітин миготливого епітелію вперше здійснив A. Proetz в 1953 р., але час застосування методу являв собою великі технічні складнощі, тому він не отримав широкого практичного застосування.

«Золотим стандартом» у вивченні мукоциліарного кліренсу (МЦК) по праву вважається сахариновий тест, як найпростіший у застосуванні, не інвазивний, загальнодоступний та достовірний метод [82]. Цей метод дозволяє отримати інтегральну оцінку стану мукоциліарного транспорту, оскільки результат дослідження залежить від стану обох ланок кліренсу (реологічні властивості слизу та рухової активності миготливого епітелію). Однак, незважаючи на всі плюси, цей спосіб дослідження транспортної функції слизової оболонки порожнини носа є суб'єктивним. Тому що дозволяє опосередковано оцінювати стан мукоциліарного кліренсу, орієнтуючись виключно на відчуття пацієнта. У зв'язку з цим існують обмеження при використанні сахаринового тесту: ранній дитячий вік, спотворена смакова чутливість, психіатрична патологія. Крім того, даний метод дає лише загальну оцінку стану мукоциліарного кліренсу, не надаючи жодної конкретної інформації про стан кожної з його ланок. [14].

Вперше термін «частота коливання війок» застосували T. Dalhamm та співавтори, які в своїй роботі дослідили слизову оболонку трахеї, методом фіксації заломлення світла, проведеного через ділянку слизової оболонки. В подальшому з моменту появи комп'ютерної техніки цей процес став більш спрощеним та автоматизованим [10, 31, 115].

В літературних джерелах, саме недостатність мукоциліарного кліренсу виділяють як ключовий момент у розвитку запальних захворювань порожнини

носа та виникнення синдрому постназального стікання. Механізми формування морфофункціональних змін мукоциліарного кліренсу досі залишаються маловивченими, а наявні дані дуже суперечливі. [12]. Основним критерієм оцінки роботи ЦА є частота коливання війок (ЧКВ). За даними літератури, швидкість МЦК безпосередньо залежить від частоти коливання війок. При цьому зниження показник ЧКВ на 15% призводить до зниження мукоциліарного транспорту на 56% [47,104]. Наступним спірним питанням є вибір ділянки носа для дослідження. За одними даними, відмінності у ЧКВ клітин СО різних відділів порожнини носа (нижня раковина, гачкоподібний відросток, сфеноетмоїдальна кишеня) відсутні [105]. Це суперечить думці про існування відмінностей у ЧКВ клітин із різних ділянок слизової оболонки порожнини носа [90]. За даними різних авторів, ЧКВ миготливого епітелію порожнини носа знаходиться в межах 5,1-12,6 Гц [9, 12, 90].

Незважаючи на накопичення значної кількості інформації, в даний час залишається багато невирішених питань, що стосуються дослідження ЦА.

1.4. Патолофізіологія синдрому постназального стікання

Терміном «синдром постназального стікання» (СПС) виділяють сукупність симптоматики, що визначається хронічними процесами запалення слизової оболонки верхніх дихальних шляхів, які супроводжуються стіканням по задній стінці глотки [116].

Відчуття закладеності носа - одна з найпоширеніших скарг, з якою стикається оториноларинголог у своїй повсякденній практиці. Однією з основних патологій, що спричинює виникнення даного стану є викривлення носової переділки [125]. Згідно літературних джерел, зміни архітекtonіки порожнини носа, які обумовлені викривленням носової перегородки можуть призводити до виникнення проблем з диханням під час сну, створюють передумови до розвитку риносинуситу та відчуття стікання слизу по задній стінці глотки [39,73,81]. При викривленні носової перегородки відбувається компенсаторна перебудова всіх структур порожнини носа. Дані зміни призводять до виникнення таких скарг у пацієнтів як: утруднення носового дихання, ринореї, головного болю, відчуття дискомфорту в порожнині носа, сухості слизової оболонки (СО), формування кірочок, [20,102]. Динаміка повітряного потоку в носовій порожнині напряду залежить від ступеню, локалізації та форми викривлення носової переділки [25, 40]. За даними Okuda M, Kanda T, у відповідь на зміни в фізіологічній динаміці повітряного потоку, виникає компенсаторна гіпертрофія СО носової порожнини на стороні вгинання, спостерігається зміна нормальної анатомії остіомеатального комплексу та порушення роботи мукоциліарного кліренсу. Jang та ін. в своєму дослідженні визначили посилення запальної інфільтрації та зменшення ацинусів залоз в слизовій оболонці на увігнутій стороні СО в ділянці нижніх носових раковин порівняно з контрольною групою, а також дослідили наявність сквамозної метаплазії респіраторного епітелію [17]. За даними

Lakshit Kumar, Basavaraj P. Belaldavar, Nema Bannur інтенсивність лімфоцитарної інфільтрації та наявність плоскої метаплазії в СО на увігнутій стороні носової переділки була вище, ніж на вигнутій [15].

В своєму дослідженні R. G. Mariappan, підтвердив що пацієнти з викривленою носовою переділкою окрім гістологічних змін в СО також мають порушення мукоциліарного кліренсу [22, 45, 99].

Надмірне утворення слизу є важливим патофізіологічним проявом таких захворювань як : ХОЗЛ, бронхіальна астма, бронхоектатична хвороба, муковісцидоз та інші хронічні запальні захворювання нижніх дихальних шляхів [13, 116]. Попередні дослідження показали, що порушення архітекτονіки носової порожнини, таке як викривлення носової переділки (ВНП) погіршує МА через часткову втрату війок , посилення запалення та зменшення щільності залозистих ацинусів [89,108, 123].

Переходячи до розгляду нозології, наслідком яких може з'явитися розвиток СПС, слід зазначити, що загальноприйнятою точкою зору є трактування цього стану як прояву патології ЛОР-органів, яка і визначає коло передбачуваних захворювань [26, 97]. Відповідно до M.R.Pratter (2006) диференційний діагноз синдрому постназального стікання можна проводити з такими захворюваннями, як вазомоторним ринітом, атрофічним ринітом, гіпертофічним ринітом, риносинуситом, ринітом вагітних тощо [87]. M. Forer та S. Ananda прихильники терміну "постназальний симптом», пропонують розширений спектр причинних захворювань, однак і в цьому списку ЛОР-патологія залишається провідною [22] (табл.1).

Таблиця 1

Причини СПС (по M.Forer и S.Ananda, 1999)

Діти
• Алергічний риніт
• Гіпертрофія аденоїдних вегетацій
• Викривлення носової переділки
• Гастроезофагальний рефлюкс
• Поліпозні новоутворення носоглотки
• Анатомічні аномалії
• Дисфункція мукоцiliarного кліренсу
• Імунодефіцитні стани
• Риносинусит
Дорослі
• Алергічний риніт
• Риносинусит
• Поліпозні новоутворення носоглотки
• Викривлення носової перегородки
• Куріння та вплив хімічних чинників
• Сенільний риніт
• Атрофічний риніт

Більш широке трактування можливих причинних станів СПС представлена в Professional Guide to Signs & Symptoms (2006) [88], серед яких згадані нижче наведені стани:

Інфекційні хвороби (специфічні):

- Риносинусит викликаний грибковими інфекціями

Запальні захворювання:

- Гострий аденоїдит
- Бактеріальний риніт
- Гострий риносинусит
- Хронічний риносинусит
- Абсцес носової перегородки
- Остеомієліт

Алергічні, колагенові та аутоімунні захворювання :

- Сезонний алергічний риніт
- Деформація нижніх носових раковин в формі “тутової ягоди” при алергічному риніті
- Гіпертрофія нижніх носових раковин
- Цілорічний алергічний риніт
- Атопічний риніт
- Хронічний гіпертрофічний риніт
- Вроджені вади розвитку
- Кіста Торнвальдта
- Синдром Юнга

Вікові, дегенеративні, некротичні процеси :

- Атрофічний риніт

Анатомо-структурні аномалії, сторонні тіла :

- Сторонні тіла носа, приносових пазух
- Мукоцеле

- Ринолітіаз

Взаємозв'язок з іншими органами :

- Гіпертрофія аденоїдних вегетацій

Основним проявом порушення цієї важливої функції є підвищене виділення слизу з наявністю утруднень його виведення з носової порожнини. Так, гіперсекреція слизу та порушення його в'язкості призводять до погіршення роботи слизової оболонки носової порожнини, що може призводити до застійних явищ [42, 106]. І, як наслідок призводять до секреції більш в'язкого і менш кислого слизу, що негативно позначається на його захисних та реологічних властивостях, порушує мукоциліарний кліренс та сприяє хронізації запалення. Переміщення по поверхні епітелію в'язкого секрету збільшує функціональне навантаження на війчасті клітини, які з часом втрачають свою структуру, внаслідок тривалої гіпоксії, що призводить до пошкоджень в будові колагенових волокон. Водночас, дефекти у структурі війок можуть бути вторинними, внаслідок хронічного запалення, що виникали внаслідок дисрегенераційних процесів в епітелії [6]. На думку R.Eccles гострий стан, що супроводжується гіперпродукцією слизу, зазвичай асоційовано з респіраторною вірусною інфекцією і, також як при алергічному риніті, досить легко діагностується. Гіперпродукція слизу та розвиток СПС в даному випадку обумовлено підвищеною проникністю капілярів при запаленні [17, 52, 106]. Хронічна гіперсекреція слизу може виникнути при різних захворюваннях носа та приносних пазух. Так само, передумовами до прогресування інфекційного синуситу можуть стати ніявність в анамнезі вазомоторного риніту, патологічні зміни в будові архітектоніки носової порожнини та приносних пазух [10, 60]. Зміна нормальної будови носової порожнини призводить до порушень напрямку та сили потоку повітря та , може призводити до порушення в основних функціях дихання а саме очищенні

та зволожені повітря яке в подальшому потрапляючи в приносові пазухи буде провокувати запалення та підвищувати ризик розвитку хронізації процесу [6, 71, 94]. Патологічні варіанти будови анатомічних структур носової порожнини а також хронічні запальні процеси будуть спричинювати порушення вентиляцію приносових пазух і призводити до стагнації секрету та зниження в них парціального тиску кисню [16, 30]. Додаткове співустя верхньощелепної пазухи також є патологічним фактором, що схиляє до розвитку синуситу [36, 37, 39].

Великий клінічний інтерес, як однією з причин СПС, представляє собою утворення носоглотки, більше відоме як сумка Торнвальдта. Глоткова сумка (кіста Торнвальдта) кістоподібне утворення носоглотки, що розташовується по серединній лінії поблизу глоткової мигдалини. Поширеність сумки Торнвальдта у популяції досягає 1,9-3% [33; 83]. Ці аномалії розвитку описав Мауер в 1842 році, і охарактеризував його, як утворення по серединній лінії в ділянці носоглотки, яке містить порожнину. Враховуючи імовірне ембріональну причину виникнення даної порожнини, цю нозологію виділяють, як аномалію розвитку. Утворення вислане слизової оболонкою, такою же як і в глотці [11].

Порожнина сумки може розповсюджуватись в ділянку потиличної кістки та представляти собою епітеліальну ущелину, оточенної сполучною тканиною [5; 11; 62]. Кістозна трансформація сумки (кістозний тип) з можливим абсцедуванням була описана вперше Tornwaldt в 1885 [31] і носить назву хвороби Торнвальдта. Наявність симптомів у пацієнтів при даній патології виникає лише у 8,7% випадків, та може викликатися травматизацією порожнини носа після маніпуляцій на носовій порожнині. Синдром Торнвальдта включає в себе натспуну симптоматику : постназальне стікання, болі у потиличній ділянці, напруги задніх шийних м'язів, поганого запаху з рота, закладеності вух як прояв хронічного інфекційного запалення сумки (кірковий тип) [7; 48; 119]. Крім патології ЛОР-органів хронічна гіперсекреція

слизу може бути проявом інших захворювань: хронічного неспецифічного захворювання «легень» та гастродуоденальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) [104; 46]. Враховуючи той факт, що верхні та нижні відділи дихальних шляхів мають тісні анатомо-фізіологічні зв'язки та по суті, є єдиним цілим, у патофізіології захворювань легень велика роль і відводиться джерелам інфекції та сенсibiliзації, що локалізуються у верхніх дихальних шляхах [21]. Тому: при комбінованій патології складно визначити, чи є скупчення слизу в носоглотці та її відчуття стікання по задній стінці результатом, ізольованом ураженням верхніх дихальних шляхів або наслідком потрапляння її до носоглотки з нижніх дихальних шляхів. У диференційній діагностиці СПС при подібній комбінованій патології допомагає наявність продуктивного кашлю у зв'язку з відкашлюванням назального слизу, що затікла в нижні дихальні шляхи в той час, як кашель при СПС має сухий характер [116].

Взаємозв'язок патології верхніх дихальних шляхів з шлунково-кишковим трактом найбільш яскраво простежується на приклад ГЕРХ, важливість якої визначається не тільки її поширеністю, а й клінічною значимістю, зокрема можливістю її внаслідок проявів [104]. Так, згідно з R.J.Toohill, E. Mushtag (1990), симптомами ГЕРХ можуть бути болі в горлі, кашель, дисфагія, а також надмірна кількість слизу, без будь-якої симптоматики з боку шлунково-кишкового тракту [112]. Подібної думки дотримується M.R.Pratter, стверджуючи, що при переважанні симптомів подразнення верхніх дихальних шляхів ГЕРХ може іноді імітувати СПС [87]. Існує і опосередкований патогенетичний механізм розвитку СПС. У численних дослідженнях доведено патогенетичний зв'язок між ГЕРХ та хронічним синуситом. У в основному даний механізм розвитку синуситу характерний для дітей, однак може мати певне значення і у дорослих. За даними дослідження T. Gislason (2002) 63% хворих віком від 2 до 18 років з клінічно підтвердженим синуситом – страждали на ГЕРХ.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Згідно багатьох літературних даних СПС є клінічним синдромом, що включає багато варіантів патофізіологічних відмінностей, які лежать в його основі. Тому, в нашому дослідженні ми розглянули конкретний патофізіологічний механізм, а сама проблему виникнення СПС на фоні викривлення носової перегородки. Розуміння патофізіологічних особливостей цього захворювання робить можливим більш детально підійти до лікування пацієнтів з цією проблемою та знизити можливі ускладнення через призначення прецизійної фармакотерапії.

Метою нашого дослідження було визначення клініко-гістологічних особливостей синдрому постназального стікання у пацієнтів з викривленням носової перегородки.

Дисертаційна робота проведена на клінічній базі кафедри оториноларингології в Олександрівській клінічній лікарні.

Клінічні та лабораторні обстеження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Комісією з питань біомедичної етики Національного медичного університету імені О.О.Богомольця (№138 від 10.11.2020) встановлено, що дане наукове дослідження відповідає етичним та морально-правовим вимогам згідно наказу МОЗ України №281 від 01.11.2000 р. Всі хворі, які увійшли в дослідження підписали добровільну інформовану згоду пацієнта на участь у дослідженні.

2.1. Дизайн дисертаційної роботи

Дизайн нашого дослідження побудований на теоретичному обґрунтуванні, що розуміння причин виникнення СПС та об'єктивна оцінка

змін слизової оболонки носової порожнини допоможе покращити комплексне лікування пацієнтів, що в свою чергу більш ефективно буде сприяти зниженню вираженості основної симптоматики і допоможе зменшити кількість можливих оперативних втручань. Саме теоретичне обґрунтування визначило напрямки пошуку доказів, планування майбутніх досліджень та наукових підходів.

Обстежуваним хворим було проведено базову діагностику на перших етапах дослідження.

Усі пацієнти в рамках передопераційної підготовки до планового втручання проходили повний перелік необхідних досліджень затверджених МОЗ України.

Процедура дослідження передбачала після включення пацієнта в дослідження оцінювання клінічних проявів СПС за допомогою опитувальника SNOT 22 (в якому визначались прояви скарг за зростанням від 0 до 5 балів). Також на першому візиті оцінювався стан носової порожнини за допомогою відео-ендоскопічного огляду та проводився сахариновий тест для визначення стану мукоциліарного кліренсу.

2.2. Об'єкт дослідження

В наше дослідження увійшли хворі з СПС та деформацією перегородки носа, які в подальшому проходили хірургічне лікування, а саме септопластику.

Критерії включення пацієнтів в дослідження були наступними:

Критерії включення в дисертаційну роботу стали пацієнти з наявним викривленням носової переділочки, які мали синдром постназального стікання.

Діагноз підтверджувався за допомогою ендоскопічного огляду.

Також критеріями включення у наше дослідження були:

- вік пацієнтів від 18 років ;

- проведення хірургічного втручання з приводу викривлення носової переділки;
- згода пацієнта на проведення дослідження (підписання угоди).

Критерії виключення пацієнтів:

- вік до 18 років;
- гострий риносинусит ;
- пацієнти з алергічним ринітом;
- хронічний риносинусит без поліпів та з ними ;
- комор бідні захворювання в стадії декомпенсації;
- новоутворення ЛОР-органів;
- пацієнти які в анамнезі мали ендоназальні втручання;
- пацієнти, які приймають назальні стероїди, назальні спреї;
- пацієнти з будь-яким іншим захворюванням Дихальних шляхів
- GERX
- вагітність;
- відмова підписання поінформованої згоди.

Критеріями видалення осіб із дослідження стало небажання пацієнта продовжувати участь в дослідженні або виявлення критеріїв невключення.

У дослідження включено 315 пацієнтів, у яких було діагностовано викривлення носової перегородки з показаннями до проведення септопластики. Після проведення на першому візиті ендоскопічного огляду, аналізу результатів КТ та попереднього опитування за допомогою SNOT 22 ми відібрали 74 пацієнта які відповідали всім критеріям та розділили їх на дві групи: основну (n - 49) і контрольну (n - 25).

Аналіз груп за віковим складом наведено в таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

Розподіл хворих за віком (абс.ч/%)

Показник	Група	Статистичні показники					
		n	Сер. арифм.	Медіан а	Станд. відхилення	Мі н	Макс
Вік, роки	Основна	49	35,6	33,3	15,46	18	62
	Контрольна	25	36,8	37,3	14,11	18	54

Середній вік 49 пацієнтів основної групи склав 35,8 років, 25 осіб контрольної 36,8 років.

В основну групи (n - 49) включено 30 (61,2%) чоловіків і 19 (38,8%) жінок, в контрольну групу (n - 25) включено 15 (60%) чоловіків і 11 (40%) жінок (табл. 2.2).

Таблиця 2.2

Розподіл досліджуваних за статтю, абс./%

Група	Чоловіки		Жінки		Всього	
	n	%	n	%	n	%
Основна	30	61,2	19	38,8	49	100,0
Контрольна	15	60	11	40	25	100,0

2.3. Методи дослідження

Для оцінки якості життя всім пацієнтам перед хірургічним втручанням виконувалось опитування з використанням анкети SNOT-22 (Sinusnasal outcome test-22), яка була перекладена нами на українську мову (Рис. 2.1). При вивченні результатів опитування аналізувалась сума балів якості життя за цифровою шкалою: 0 - «відсутність скарги», 1 - «слабко виражений симптом», 2 - «незначна вираженість симптому», 3 - «помірна вираженість симптомів», 4 - «серйозна вираженість симптому» та 5 - «симптом дуже серйозний». Та окремо – значення груп питань у опитувальнику, які відображають вплив на якість життя пацієнтів за відповідними симптомами: ринологічна група, група екстра назальних ринологічних симптомів, вушні/фаціальні симптоми, симптоми психологічної дисфункції та розладів сну.

Прізвище, ім'я, по-батькові:

Дата народження:

Контактний номер:

Погоджуюсь на обробку персональних даних, що засвідчую своїм підписом:

№	Симптоми	Не турбує	Майже не турбує	Незначно турбує	Значно турбує	Сильно турбує	Крайне сильно турбує	Найбільш виражені пункти
1.	Виділення з носу	0	1	2	3	4	5	0
2.	Закладеність носа	0	1	2	3	4	5	0
3.	Чхання	0	1	2	3	4	5	0
4.	Ринорея	0	1	2	3	4	5	0
5.	Кашель	0	1	2	3	4	5	0
6.	Постназальне затікання	0	1	2	3	4	5	0
7.	Густі виділення з носу	0	1	2	3	4	5	0
8.	Закладеність вух	0	1	2	3	4	5	0
9.	Запаморочення	0	1	2	3	4	5	0
10.	Біль у вусі	0	1	2	3	4	5	0
11.	Лицевий біль	0	1	2	3	4	5	0
12.	Зниження нюху/смаку	0	1	2	3	4	5	0
13.	Складності при засинанні	0	1	2	3	4	5	0
14.	Нічні пробудження	0	1	2	3	4	5	0
15.	Відсутність повноцінного нічного сну	0	1	2	3	4	5	0
16.	Розбитість після пробудження	0	1	2	3	4	5	0
17.	Втомлюваність	0	1	2	3	4	5	0
18.	Зниження працездатності	0	1	2	3	4	5	0
19.	Зниження концентрації уваги	0	1	2	3	4	5	0
20.	Розчарованість (тривожність, роздратованість)	0	1	2	3	4	5	0
21.	Туга	0	1	2	3	4	5	0
22.	Розгубленість	0	1	2	3	4	5	0

Рис 2.1: Опитувальник SNOT-22 (sinonasal outcome test).

Ендоскопічне обстеження носа та носоглотки для оцінки архітекtonіки, стану слизової оболонки носової порожнини, визначення ендоскопічних типів викривлення носової переділки, проведено всім пацієнтам включеним в дослідження.

Огляд порожнини носа. Огляд порожнини носа здійснювався у положенні хворого сидячи. Повну картину ділянки носової порожнини ми отримували за допомогою жорсткого ендоскопу (Hopkins), фірми Storz, діаметром 4 мм, з кутом огляду 0.

Перед початком дослідження проводилась анестезія розчином, що включав місцевий анестетик з додаванням анемізуючих препаратів.

Далі ендоскоп вводили в носову порожнину. Картинка виводиться на монітор, що давало змогу оцінити ситуацію, прийняти рішення про лікування. Процедура, як правило, займає не більше двадцяти хвилин (анестезія, безпосередньо ендоскопічне обстеження, і складання висновків лікаря). Всі ендоскопічні обстеження були записані і збережені.

Ендоскопічне обстеження порожнини носа проводилося в 3 етапи:

- Перший етап включав загальний панорамний огляд присінка носа і загального носового ходу. Потім ендоскоп направлявся по дну порожнини носа в напрямку до носоглотки. Оцінювались наявність та ступінь викривлення носової перегородки, стан слизової оболонки нижніх носових раковини. При подальшому просуванні ендоскопа вглиб оцінювався стан задніх кінців нижніх носових раковин, співустя слухової труби, склепіння носоглотки, стан тубарних валиків та стан глоткового мигдалика.
- Під час другого етапу ендоскопічного обстеження насадку ендоскопа направляли від присінка носа в напрямку середньої носової раковини. Проводився огляд середньої носової раковини та середнього носового ходу. Визначалися особливості слизової оболонки середньої носової раковини, її наявність або відсутність виділень в ділянці середнього носового ходу, наявність особливостей будови остіомеатального комплексу.
- Третій етап – обстеження та дослідження стану верхнього відділу носової порожнини та ділянки хоан. Оцінюючи ендоскопічну картину звертали увагу та оцінювали стан ділянки верхньої носової раковини та об'єми носового ходу, стан ольфакторної зони, верхній відділів носа, також оцінювались діаметр хоан та наявність слизових виділень, їх кількість та консистенцію.

Протягом всіх трьох етапів проводився ретельний огляд носової перегородки у всіх її відділах та оцінювався стан слизової оболонки дотичних відділів носової порожнини.

Променева діагностика.

Спіральна комп'ютерна томографія приносних пазух носа проводилась всім пацієнтам для оцінки стану будови носової порожнини та виключення супутньої патології приносних пазух. Комп'ютерна томографія виконувалась на спіральному комп'ютерному томографі „Emotion” (Siemens). Сканування проводилося за таких умов: $U=130$ kV, $mAs=80$, товщина шару 3 мм, 13-15 зрізів.

Методика проведення сахаринового тесту.

Золотим стандартом оцінки проблем циліарної активності слизової оболонки є сахариновий тест, при якому можливо оцінити швидкість роботи мукоциліарного кліренсу. Цей метод є доволі простим у виконанні та не несе небезпеку пацієнту. Сахариновий тест – це достатньо інформативний та найбільш частий у використанні метод контролю мукоциліарного транспорту верхніх дихальних шляхів. В основу методики поставлена задача визначення швидкості мукоциліарного транспорту слизової оболонки носової порожнини, який забезпечує точність за рахунок додаткового виміру загальної тривалості часу T_2 транспорту сахарину від ділянки початку нижньої носової раковини до рівня смакових рецепторів рооглотки. Запропонована задача вирішується тим, що у способі визначення мукоциліарного транспорту дихальних шляхів, який містить нанесення незначної кількості сахарину в ділянку слизової оболонки нижньої носової раковини та визначення часу T_1 появи перших відчуттів солодкого смаку у ротовій порожнині, у зв'язку з винаходом, мукоциліарна активність визначається, як підсумок часу T_2 переміщення сахарину в носоглотку. Метод визначення мукоциліарної активності слизової оболонки дихальних шляхів полягає в наступному: розміщують кристал сахарину на поверхню слизової оболонки середнього відділу нижнього носового ходу і проводять вимір часу T_1 - появи перших відчуттів солодкого смаку у ротовій порожнині, та загальний час T_2 до моменту проникнення сахарину в глотку, коли з'являється різке гірко-солодке відчуття, що миттєво

усвідомлюється досліджуваним і супроводжується ковтальними рухами чи бажанням позбутися від виниклого дискомфорту в зоні стравоходу шляхом ковтання слини. В нормі швидкість переміщення сахарину по носовій порожнині становить 10-15 хвилин (період після якого, пацієнт відчуває присмак сахарину в ротовій порожнині). При першому ступені порушення роботи мукоциліарного транспорту відбувається збільшення часу, через який пацієнт відчує присмак сахарину в ротовій порожнині до 30 хвилин, при другому ступені порушення роботи миготливого епітелію час збільшується до 45 хвилин. При третьому ступені 45 хвилин і більше. Дослідження рекомендовано проводити за 2 години до прийому їжі.

Методика проведення гістологічного дослідження слизової оболонки носової порожнини.

Об'єкти для дослідження, доставлялись негайно на кафедру гістології та ембріології НМУ імені О.О. Богомольця, для забезпечення збереження біоматеріалу. Післяопераційний досліджуваний матеріал був промаркований згідно основних даних пацієнта, що досліджується.

Доставлений матеріал, який був пошкоджений, мав сліди бруду, або був транспортований з порушеннями, та не містив маркування - не приймався. Кожний зразок був супроводжений бланком-направленням для дослідження, який був доставлений разом з матеріалом.

Матеріал був доставлений на кафедру гістології НМУ імені О.О. Богомольця особисто. У разі неможливості негайного транспортування матеріалу, матеріал переміщувався в 10 % розчин формаліну для подальшого збереження в належних умовах.

Для гістологічного дослідження під час септопластики було забрано зразки СО нижніх носових раковин з ділянок, що знаходилися на рівні найбільш викривленої частини носової переділочки та з протилежної сторони

розміром $\leq 0,05$ см². Зразки фіксувалися у 4% забуференому розчині формальдегіду (24 години, 4°C), після чого ущільнювалися в парапласт [7]. Гістологічні зрізи товщиною 4 мкм забарвлювалися гематоксиліном і еозином, альціановим синім при рН 2,5, ставили ШК реакцію.

Для оцінки стану слизової оболонки проводили:

1. Напівкількісну оцінку гіперпластичних/атрофічних змін респіраторного епітелію: 0 – епітелій умовно здорових осіб [10], 1 – порушення однорідності епітеліального шару.
2. Напівкількісну оцінку ступеня запальної інфільтрації респіраторного епітелію. Співвідношення лімфоцити/100 епітеліоцитів у 5 точках кожного випадку.
3. Потовщення базальної мембрани респіраторного епітелію: наявність/відсутність (+/-).
4. Напівкількісну оцінку ступеня запальної інфільтрації власної пластинки слизової оболонки: 0 – незначна кількість лімфоцитів у умовно здорових осіб [10], 1 – збільшення питомої щільності клітин запальної інфільтрації до 2 разів, 2 – збільшення питомої щільності клітин запальної інфільтрації у 2-5 разів, 3 – збільшення питомої щільності клітин запальної інфільтрації понад 5 разів.
5. Напівкількісну оцінку ступеня набряку СО: 0 – відсутня, 1 – незначна, 2 – помірна, 3 – сильно виражена.
6. Напівкількісну оцінку ступеня фіброзних змін власної пластинки СО: 0 – відсутні пучки колагенових волокон, 1 – пучки колагенових волокон у власній пластинці СО; 2 – щільні масиви пучків колагенових волокон до 1/2 площі зрізу слизової оболонки, 3 - щільні масиви пучків колагенових волокон понад 1/2 площі зрізу СО.

7. Площу кінцевих секреторних відділів залоз СО на 1 мм довжини її зрізу ($\text{мм}^2/\text{мм}$) (на цифрових зображеннях (x200, 12214x920 пікселів) з використанням програми Imag J (WayneRasband (NIH), USA)
8. Площу кровоносних лакун СО на 1 мм довжини її зрізу ($\text{мм}^2/\text{мм}$) (див. п 7).
9. Напівкількісну оцінку вмісту глікозаміногліканів (ГАГ) у клітинах (келихоподібних) респіраторного епітелію: 0 – відсутні, 1 – незначна кількість, 2 - виражений вміст (відповідає вмісту в умовно здорових осіб), 3 – надмірний вміст.
10. Напівкількісну оцінку вмісту PAS+ речовин у клітинах (келихоподібних) респіраторного епітелію: 0 – відсутні, 1 – незначна кількість, 2 - виражений вміст (відповідає вмісту в умовно здорових осіб), 3 – надмірний вміст.
11. Напівкількісну оцінку вмісту ГАГ у клітинах секреторних відділів залоз слизової оболонки: 0 – відсутні, 1 – незначна кількість, 2 - виражений вміст (відповідає вмісту в умовно здорових осіб), 3 – надмірний вміст.
12. Напівкількісну оцінку вмісту PAS+ речовин у клітинах секреторних відділів залоз СО: 0 – відсутні, 1 – незначна кількість, 2 - виражений вміст (відповідає вмісту в умовно здорових осіб), 3 – надмірний вміст.

Статистичні методи дослідження

Статистична обробка отриманих даних і аналіз результатів дослідження виконані на комп'ютері з використанням оригінальних ліцензійних програм Excel и Statistica for Windows. Проводився розрахунок основних величин частоти ознак, оцінювалася їх точність і надійність в досліджувальних групах. Достовірність результатів змінних в вибірках були оцінені по 1- критерію Ст'юдента (відмінності визначалися суттєвими при $P < 0,05$). Аналіз даних проводився з заданням множинних порівнянь (оскільки порівнювалися більше ніж 2 групи), тому відмінність між всіма групами перевірялася за допомогою критерію Крускала-Уоліса. Критерій Крускала-Уоліса - це непараметричний м одномірному (міжгруповому) дисперсійному аналізу. Визначення

кореляційних зв'язків проооводилось з застосуванням критерія Спірмена [104]. Нормальний розподіл між даними всіх груп було перевірено за допомогою теста Шапіро - Вілка [5]. При виявленні відмінності для проведення апостеріорних (попарних) порівнянь використовувалися методи множинних порівнянь (критерій Дана), враховуючи той факт, що вибіркові об'єми досліджуваних груп відрізнялись.

РОЗДІЛ 3

Клінічна характеристика обстежених хворих з викривленням носової перегородки та синдромом постназального стікання за результатами SNOT-22.

В представленому дослідженні проводилась оцінка наявності симптомів, які характеризують якість життя і проводився статистичний аналіз їх вираженості у пацієнтів досліджуваних груп методами описової статистики. При визначенні клінічних проявів у пацієнтів досліджуваних груп, було виявлено почергово найбільш виражені симптоми, що відносились до групи «назальних». Таким чином, згідно продемонстрованих даних, середнє значення симптому виділення з носа для групи 1 становить 1.1 1.11, а для групи 2 - 1.25 1.05. При порівнянні цих значень статистично достовірної різниці виявлено не було, $p=0.621$ ($P > 0.05$). Розподіл статистичних даних наведено в таблиці 1.

Таблиця 3.1. Показник виділення з носа

	Середнє	Медіана	Мінімум	Максимум	Кількість спостережень	T-тест
Група 1	1.1	1	0	3	20	Значення t: -0.497 P-значення: 0.621
Група 2	1.25	1	0	4	27	

Аналізуючі результати, отримані при порівнянні симптомів, що вказують на якість носового дихання, ми виявили наступні зміни. Стосовно відчуття закладеності носа, середнє значення для групи 1 дорівнювало 1.65 0.67, в той час як для групи 2 середній бал вираженості даного симптому складав 1.62

0.62. Як виявилось значення були подібними, що було підтверджено статистичними розрахунками, $p=0.91$ ($P 0.05$). Статистичні дані наведені в таблиці 2.

Таблиця 3.2. Закладеність носа

	Середнє	Медіана	Мінімум	Максимум	Кількість спостережень	T-тест
Група 1	1.65	2	1	3	20	Значення t: 0.106 p-значення: 0.915
Група 2	1.62	2	1	3	27	

При дослідженні вираженості симптому чихання, було виявлено, що середнє значення для групи 1 знаходилось в межах 0.7 0.65, а для групи 2 - 1.14 0.9, що є дещо вищим показником. Однак, як і у випадку інших симптомів, статистично достовірна різниця у вираженості даного симптому між групами досліджуваних виявлена не була, $P 0.05$. Дані вираженості симптому чхання продемонстровано в таблиці 3.

Таблиця 3.3. Чихання

	Середнє	Медіана	Мінімум	Максимум	Кількість спостережень	T-тест
Група 1	0.7	1	0	2	20	Значення t: - 1.872 p-значення: 0.067
Група 2	1.148	1	0	3	27	

Як видно із результатів статистичного аналізу, вираженість «назального» симптому - ринореї в групі 1 була на рівні 0.55 0.68, при цьому група 2 демонструвала подібний результат - 0.63 0.74. При порівнянні дослідницької

та контрольної груп між собою, статистичної різниці виявлено не було - дані статистики наведено в таблиці 4.

Таблиця 3.4. Ринорея

	Середнє	Медіана	Мінімум	Максимум	Кількість спостережень	Т-тест
Група 1	0.55	0	0	2	20	Значення t: -0.375 р-значення: 0.709
Група 2	0.629	0	0	2	27	

Найбільш значущим і вираженим симптомом нашого дослідження стало постназальне стікання. Так, виходячи з результатів, при обчисленні стандартних показників виявилось, що група 1 скарги на постназальне затікання не відмічала взагалі, порівняно із групою 2, де показник його вираженості досягає 1.66 0.87. Тому не дивно, що при порівнянні цих двох груп було виявлено статистично значиму різницю (P 0.0001). Статистичні дані наведені в таблиці 5.

Таблиця 3.5. Постназальне затікання

	Середнє	Медіана	Мінімум	Максимум	Кількість спостережень	Т-тест
Група 1	0	0	0	0	20	Значення t: -8.473 р-значення: 7.113e-11
Група 2	1.66	2	0	4	27	

Щодо симптому густих виділень із носа, то середня вираженість в обох групах була статистично подібна між ними, при середніх показниках 0.25 для групи 1 та 0.26 для групи 2. Дані статистичних розрахунків наведено в таблиці 6. Таким чином, пацієнтів обох груп турбував даний симптом в майже однакової вираженості прояву.

Таблиця 3.6. Густі виділення з носу

	Середнє	Медіана	Мінімум	Максимум	Кількість спостережень	T-тест
Група 1	0.25	0	0	2	20	Значення t: -0.05 p-значення: 0.959
Група 2	0.26	0	0	2	27	

Також нами була оцінена сахаринова проба. Середнє значення для групи 1 при її проведенні становило 15.9 хв. В той час як для групи 2 - 22 хв, що є помітно більшим значення. Але при порівнні груп з допомогою t-тесту, достовірної різниці між ними не було виявлено. Дані сахаринового тесту продемонстровані в таблиці 7.

3.2 Результати сахаринового тесту.

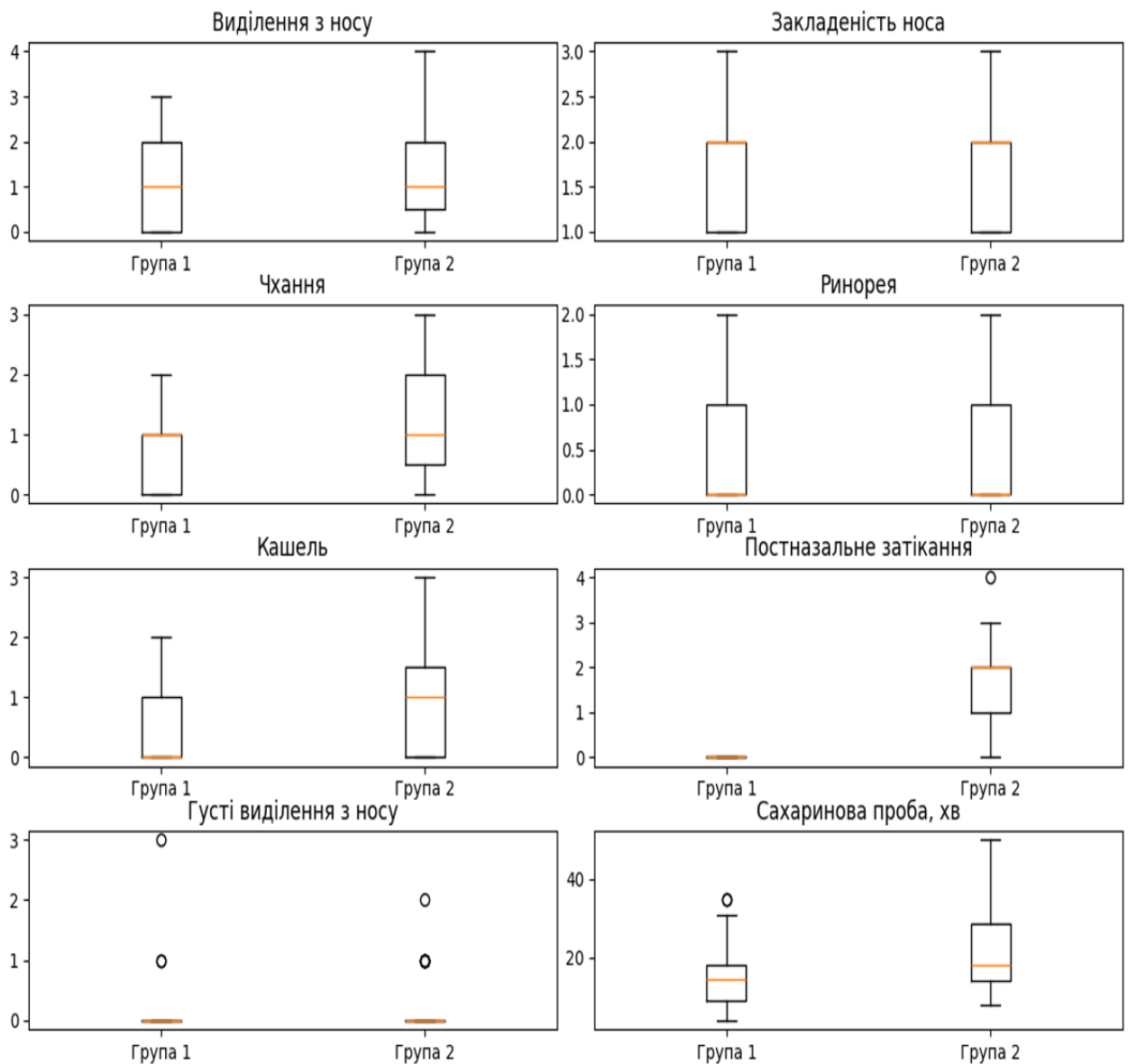
	Середнє	Медіана	Мінімум	Максимум	Кількість спостережень	T-тест
Група 1	15.9	14.5	4	35	20	Значення t: -1.944

Група 2	22	18	8	50	27	р-значення: 0.058
---------	----	----	---	----	----	----------------------

Таблиця 3.7. Сахаринова проба, хв

Виходячи з наведених вище даних, проведено узагальнення результатів дослідження, та для наглядності дані розподілу симптомів кожної групи зображені на рисунку 1, де їх скомпоновано всі разом.

Рисунок 3.1.



Обговорення.

Результати нашого дослідження, які виявили порушення МЦТ з увігнутого боку носової порожнини, безумовно, можуть бути пояснені зменшенням циліарної популяції на увігнутій стороні, що вказує на втрату мукоциліарного апарату.

Крім того, зміна властивостей слизу, що покриває епітелій, що може бути результатом збільшення запальних інфільтратів та зменшення розподілу залозистої тканини (не вивчалось у нашому дослідженні), могло сприяти порушенню МЦТ у слизовій оболонці увігнутої сторони перегородки. Таким чином, результати нашого дослідження дозволяють припустити, що викривлення носової перегородки є не простим захворюванням, що проявляється тільки механічною зміною носового повітряного потоку, а більшості складний патологічний процес, що проявляється порушенням мукоциліарного кліренсу слизової оболонки порожнини носа, що може призводити до збільшення частоти і тяжкості перебігу захворювань, як порожнини носа і придаткових пазух на стороні, протилежній викривленню носової перегородки. Результати нашого дослідження ведуть до того, що слизова оболонка носової перегородки на увігнутій стороні має виражене порушення мукоциліарного транспорту в порівнянні зі слизовою оболонкою з у пацієнтів контрольної групи, через можливу втрату війок, посилення запалення, а також зміни в'язкості назального секрету.

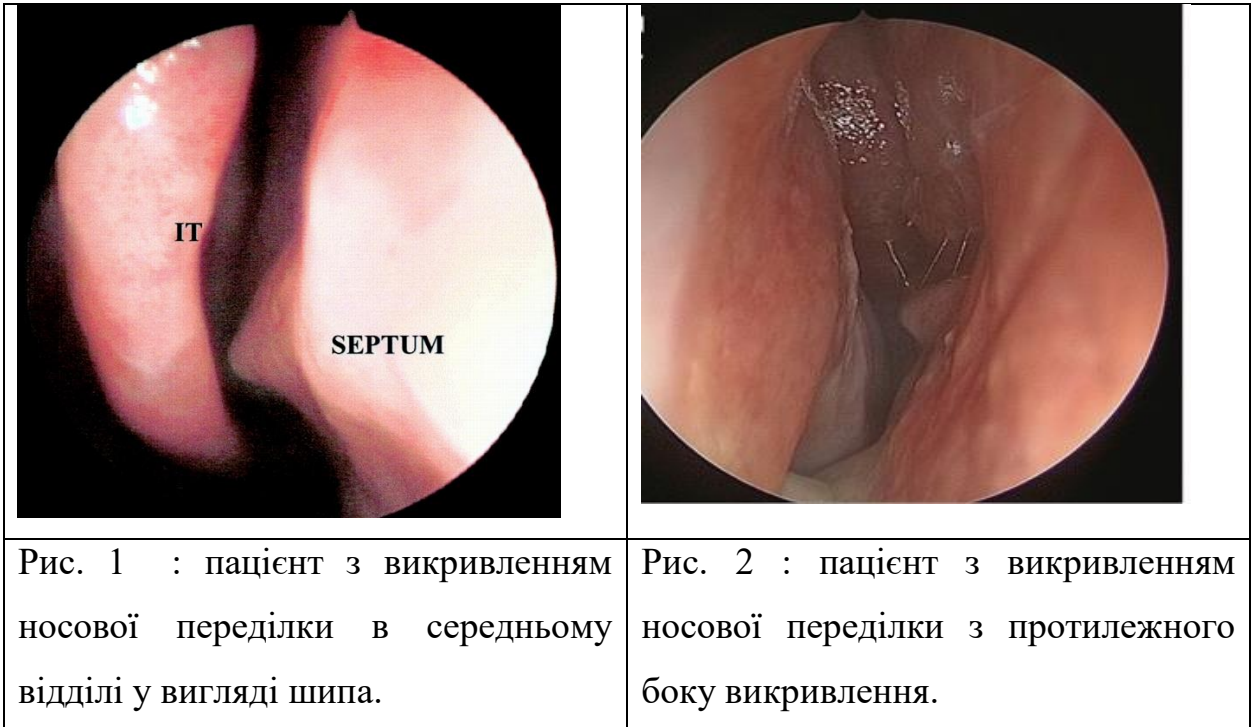
Розділ 4

Клініко-морфологічні зміни слизової оболонки носової порожнини у пацієнтів з викривленням носової переділочки та синдромом постназального стікання.

4.1 Гістологічна характеристика слизової оболонки

Загальна група учасників дослідження складала 74 пацієнтів. До досліджуваної групи увійшло 49 пацієнтів (27 жінок та 18 чоловіків) у віці від 18 до 55 років з встановленим діагнозом: викривлення носової переділочки яке було підтверджено ендоскопічно та за допомогою КТ, що мали скарги на утруднення носового дихання та відчуття постназального стікання по задній стінці глотки (Рис 1.).

До групи контролю з 25 осіб увійшли пацієнти з встановленим діагнозом: викривлення носової переділочки підтверджено ендоскопічно, що не мали скарг на наявність постназального стікання (Рис. 2).



Для гістологічного дослідження під час септопластики було забрано зразки СО нижніх носових раковин з ділянок, що знаходилися на рівні

найбільш викривленої частини носової переділки та з протилежної сторони розміром $\leq 0,05$ см². Зразки фіксувалися у 4% забуференому розчині формальдегіду (24 години, 4°C), після чого ущільнювалися в парапласт. Гістологічні зрізи товщиною 4 мкм забарвлювалися гематоксиліном і еозином, альціановим синім при рН 2,5, ставили ШК реакцію.

Для оцінки стану слизової оболонки проводили:

13. Напівкількісну оцінку гіперпластичних/атрофічних змін респіраторного епітелію: 0 – епітелій умовно здорових осіб [10], 1 – порушення однорідності епітеліального
14. Напівкількісну оцінку ступеня запальної інфільтрації респіраторного епітелію. Співвідношення лімфоцити/100 епітеліоцитів у 5 точках кожного випадку.
15. Потовщення базальної мембрани респіраторного епітелію: наявність/відсутність (+/-).
16. Напівкількісну оцінку ступеня запальної інфільтрації власної пластинки слизової оболонки: 0 – незначна кількість лімфоцитів у умовно здорових осіб [10], 1 – збільшення питомої щільності клітин запальної інфільтрації до 2 разів, 2 – збільшення питомої щільності клітин запальної інфільтрації у 2-5 разів, 3 – збільшення питомої щільності клітин запальної інфільтрації понад 5 разів.
17. Напівкількісну оцінку ступеня набряку СО: 0 – відсутня, 1 – незначна, 2 – помірна, 3 – сильно виражена.
18. Напівкількісну оцінку ступеня фіброзних змін власної пластинки СО: 0 – відсутні пучки колагенових волокон, 1 – пучки колагенових волокон у власній пластинці СО; 2 – щільні масиви пучків колагенових волокон до 1/2 площі зрізу слизової оболонки, 3 - щільні масиви пучків колагенових волокон понад 1/2 площі зрізу СО.

19. Площу кінцевих секреторних відділів залоз СО на 1 мм довжини її зрізу ($\text{мм}^2/\text{мм}$) (на цифрових зображеннях (x200, 12214x920 пікселів) з використанням програми Imag J (WayneRasband (NIH), USA)
20. Площу кровоносних лакун СО на 1 мм довжини її зрізу ($\text{мм}^2/\text{мм}$) (див. п 7).
21. Напівкількісну оцінку вмісту глікозаміногліканів (ГАГ) у клітинах (келихоподібних) респіраторного епітелію: 0 – відсутні, 1 – незначна кількість, 2 - виражений вміст (відповідає вмісту в умовно здорових осіб), 3 – надмірний вміст.
22. Напівкількісну оцінку вмісту PAS+ речовин у клітинах (келихоподібних) респіраторного епітелію: 0 – відсутні, 1 – незначна кількість, 2 - виражений вміст (відповідає вмісту в умовно здорових осіб), 3 – надмірний вміст.
23. Напівкількісну оцінку вмісту ГАГ у клітинах секреторних відділів залоз слизової оболонки: 0 – відсутні, 1 – незначна кількість, 2 - виражений вміст (відповідає вмісту в умовно здорових осіб), 3 – надмірний вміст.
24. Напівкількісну оцінку вмісту PAS+ речовин у клітинах у клітинах секреторних відділів залоз СО: 0 – відсутні, 1 – незначна кількість, 2 - виражений вміст (відповідає вмісту в умовно здорових осіб), 3 – надмірний вміст.

Отримані цифрові дані обробляли стандартними статистичними методами із розрахунком середнього арифметичного, стандартного відхилення, помилки середнього, похибки середнього. Для оцінки достовірності відмінностей середніх значень показників між групами використовували t-критерій Стьюдента. Статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати

Проведені дослідження показали, що у осіб контрольної групи СО носової порожнини має, у цілому, звичайну будову (Рис. 3, Табл.1) з невеликими варіаціями. У ній чітко розрізняється респіраторний епітелій з в'ійчастими, келихоподібними та вставними клітинами, що розташований на

тонкій базальній мембрані (Рис. 4). В епітелії визначаються поодинокі лімфоцити або, іноді, слабка лімфоцитарно-плазмоцитарна інфільтрація. Власна пластинка СО утворена пухкою сполучною тканиною з невеликим вмістом фібробластів, лімфоцитів, а також плазмоцитів. Зустрічаються макрофаги, а іноді еозинофіли. Власна пластинка містить кінцеві відділи слизових залоз та кровоносні лакуни. Келихоподібні клітини респіраторного епітелію секреторні відділи залоз містять помірну кількість ГАГ та протеогліканів (Рис. 5, Рис. 6).

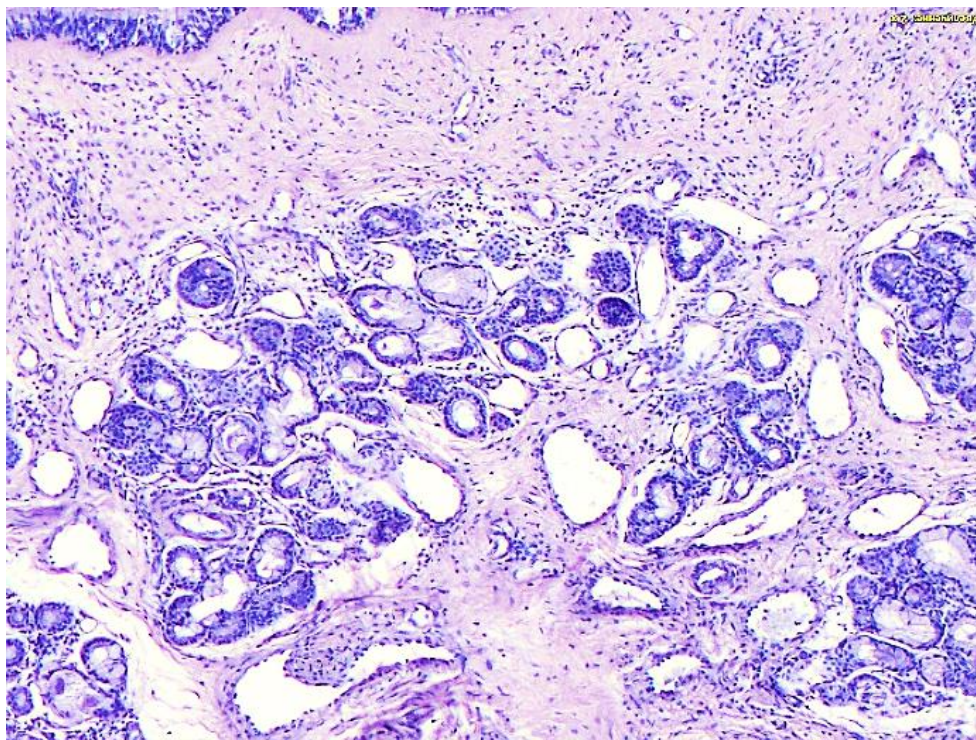


Рис. 3. Мікроскопічна будова слизової оболонки носової порожнини нижньої носової раковини умовно здорової людини. Мікрофото: Заб. гематоксиліном і еозином, x100

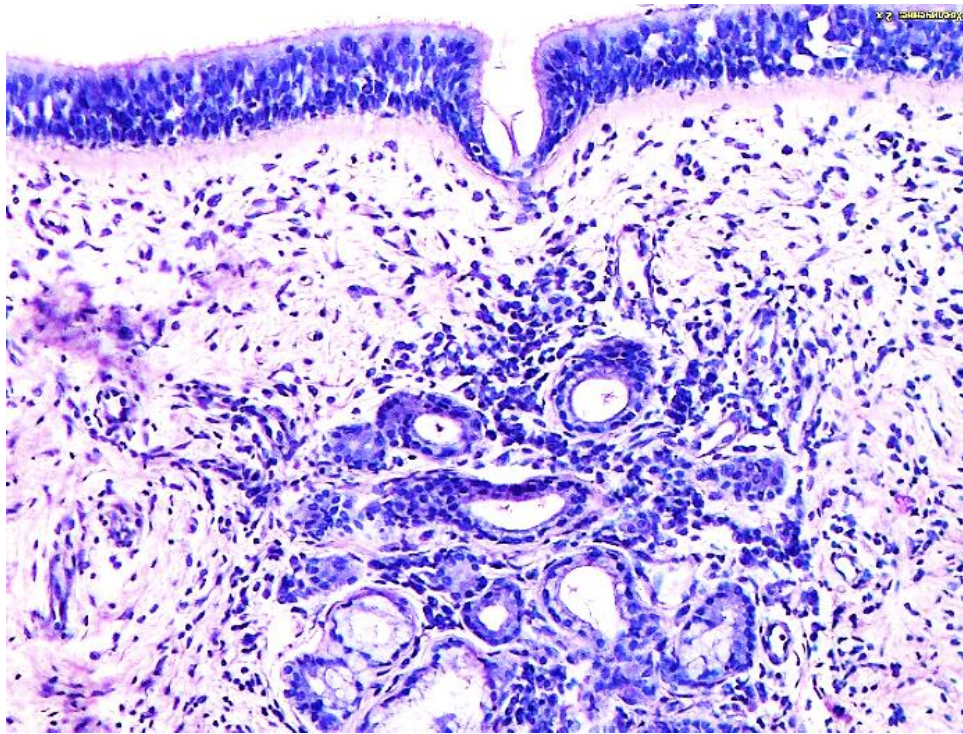


Рис. 4. Мікроскопічна будова слизової оболонки носової порожнини нижньої носової раковини умовно здорової людини. Мікрофото: Заб. гематоксиліном і еозином, x200.

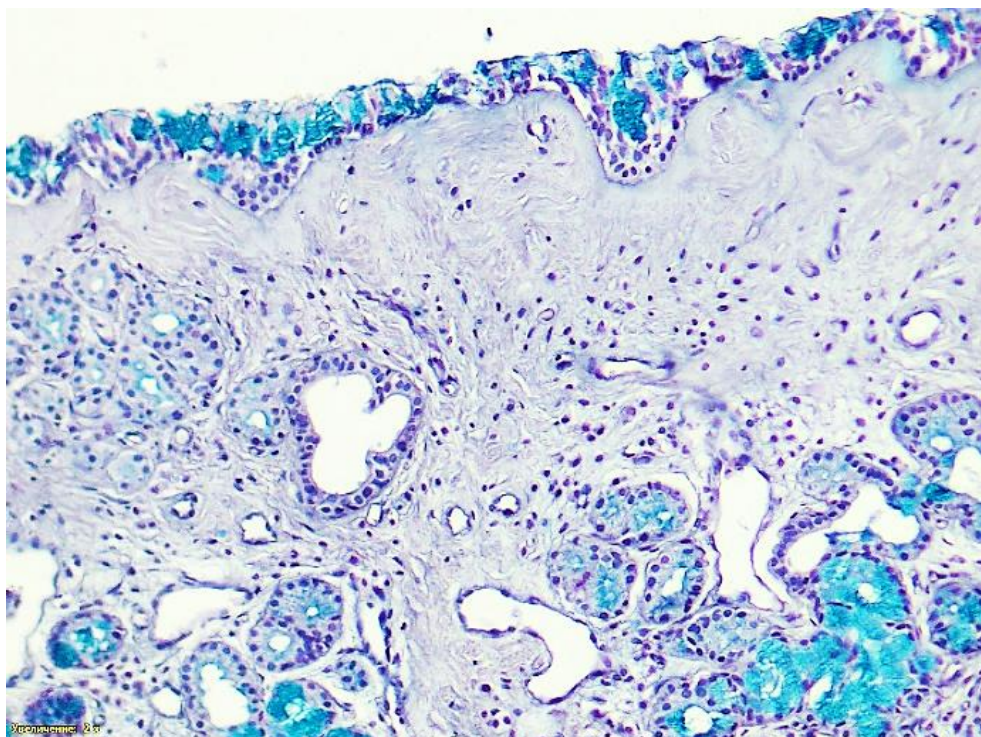


Рис. 5. Мікроскопічна будова слизової оболонки носової порожнини нижньої носової раковини умовно здорової людини. Мікрофото: Заб. альціановим синім і гематоксиліном. x200.

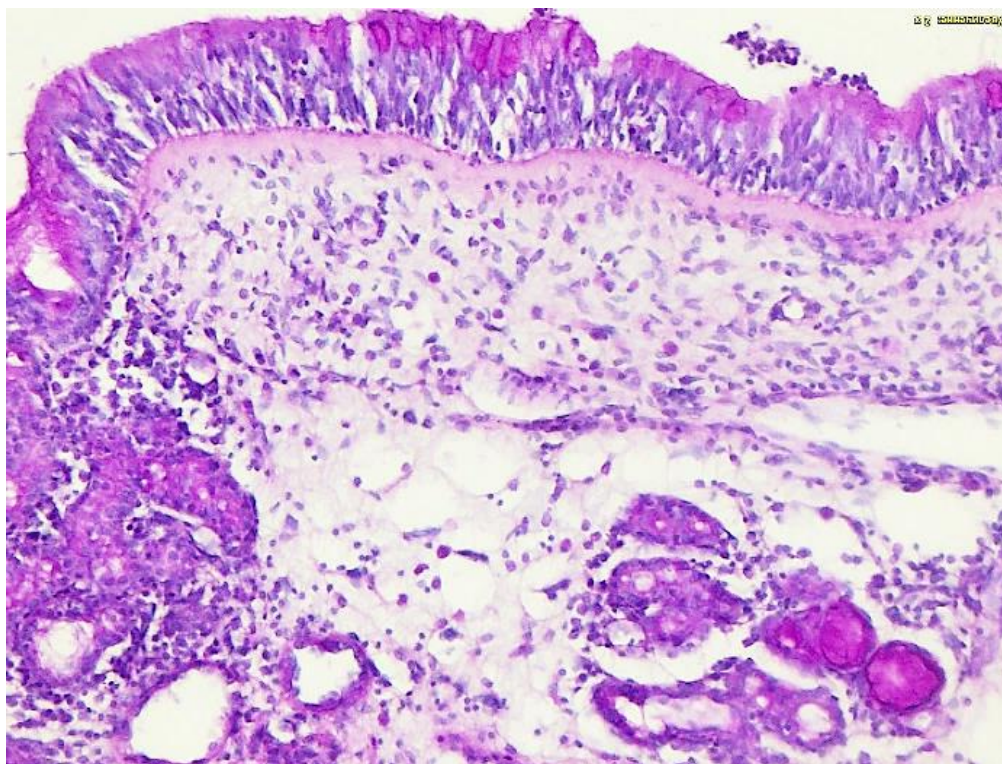


Рис. 6 Мікроскопічна будова слизової оболонки носової порожнини нижньої носової раковини умовно здорової людини. Мікрофото: ШК-реакція, гематоксилін,х200.

Таблиця : Результати гістологічного дослідження слизової оболонки.

Показник	Контроль	З ввігнутої сторони носової перетинки	З вигнутої сторони носової перетинки
Гіперпластичні/атрофічні зміни респіраторного епітелію (у.о.)	0,103±0,057 / 0,207±0,085	1,667 / 0,111	0,133 / 1,911
Співвідношення лімфоцити/100 епітеліоцитів у респіраторному епітелії	9,276±0,387	18,1±0,472	10,83±0,342
Потовщення базальної мембрани респіраторного епітелію (% випадків)	3,448	88,89	4,444
Напівкількісну оцінку ступеня запальної інфільтрації власної пластинки слизової оболонки	0,414±0,115	1,828±0,13	0,897±0,099

Ступень набряку слизової оболонки (у.о.)	0,103±0,057	0,586±0,133	0,103±0,06
Ступень фіброзних змін власної пластинки слизової оболонки (у.о.)	0,069±0,047	1,172±0,147	0,897±0,099
Площу кінцевих секреторних відділів залоз слизової оболонки (мм ² /мм)	0,119±0,007	0,171±0,009	0,051±0,006
Площу кровоносних лакун слизової оболонки (мм ² /мм)	0,064±0,004	0,153±0,012	0,028±0,002
Вмісту глікозаміногліканів у клітинах (келихоподібних) респіраторного епітелію (у.о.)	1,966±0,077	2,448±0,115	0,621±0,091
Вмісту PAS+ речовин у клітинах (келихоподібних) респіраторного епітелію (у.о.)	2,034±0,077	2,655±0,09	0,724±0,095
вмісту ГАГ у клітинах секреторних відділів залоз слизової оболонки (у.о.)	2,069±0,068	2,586±0,107	0,897±0,106
вмісту PAS+ речовин у клітинах у клітинах секреторних відділів залоз слизової оболонки (у.о.)	1,966±0,077	2,655±0,09	1,103±0,091

У осіб з викривленою носовою переділкою з боку її вгинання спостерігаються низка змін слизової оболонки. За цих умов часто спостерігається потовщення респіраторного епітелію та його дезорганізація (Рис. 3). Але, у випадках виразного фіброзу власної пластинки СО спостерігається зменшення його товщини. При цьому він нагадує одношаровий кубічний епітелій, у якому перестають розрізнятися характерні типи клітин. У більшості випадків спостерігається запальна інфільтрація власної пластинки слизової оболонки, яка часто розповсюджується на респіраторний епітелій, що супроводжується порушенням монолітності епітеліального пласта. При потовщенні останнього без виразної запальної інфільтрації спостерігається збільшення в ньому кількості келихоподібних клітин та збільшення вмісту в них ГАГ та протеогліканів. У разі його

інфільтрації лімфоцитами спостерігається зменшення вмісту цих речовин. Зазвичай базальна мембрана епітелію виявляється різко потовщеною.

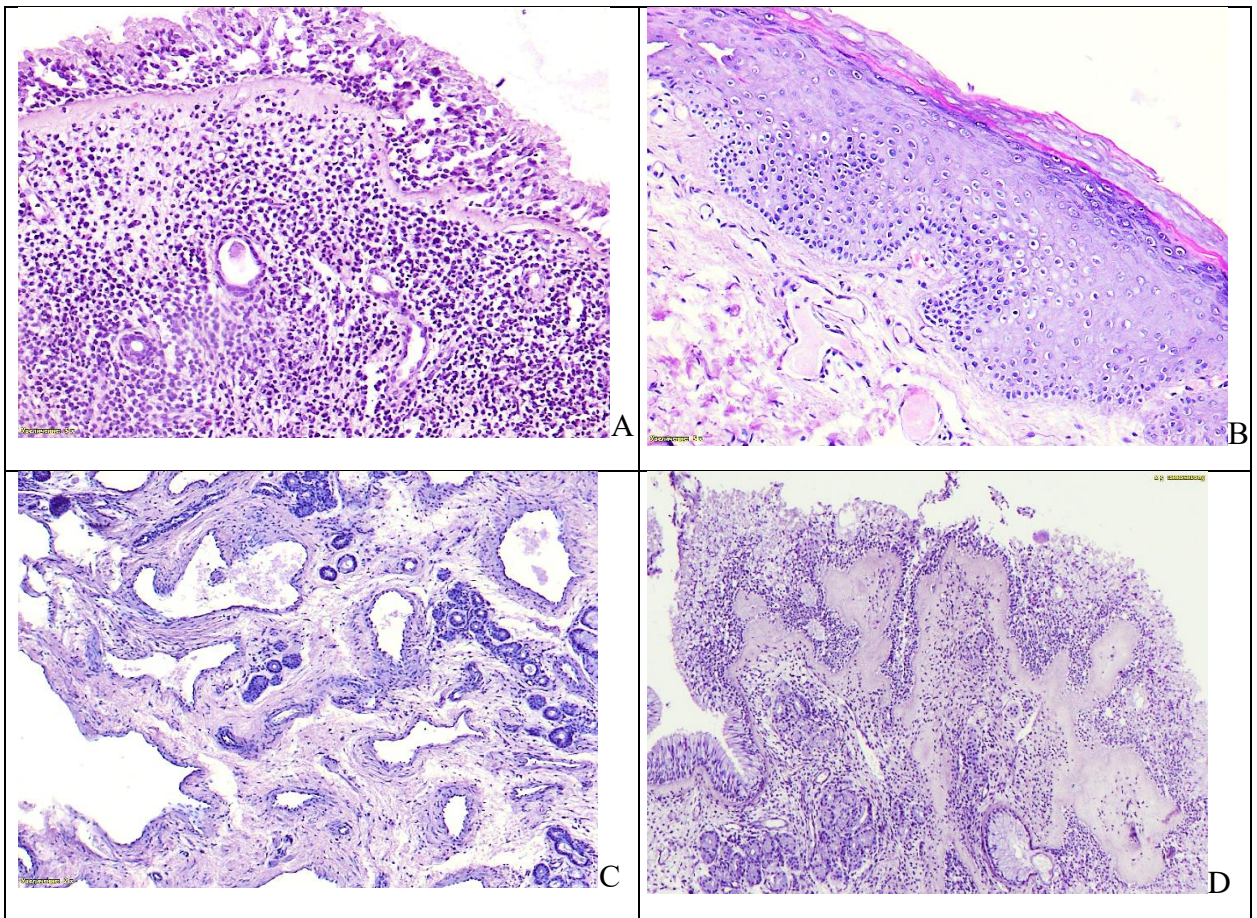


Рис. 4.7. Мікроскопічна будова слизової оболонки носової порожнини нижньої носової раковини з боку її вгинання носової переділки. Заб. гематоксиліном і еозином. Мікрофото, x100.

У частині випадків у зазначених ділянках СО спостерігається її виразний набряк. Кількість залоз у СО за цих умов у цілому зростає, але у випадку фіброзних змін, навпаки – зменшується. Типовим є явище прегландулярного склерозу. У такому ж напрямку в клітинах секреторних відділів залоз змінюються вміст ГАГ та ШИК-позитивних речовин.

У власній пластинці СО цих пацієнтів за звичай визначається більша, ніж в умовно здорових осіб, кількість фібробластів. Доволі часто виявляються

грубі пучки колагенових волокон, які можуть формувати невеликі або, іноді, значні осередки фіброзу. За звичай спостерігається збільшення площі кровоносних синусів, в окремих випадках – дуже значне. Часто їх стінки фібрознозмінені(Рис. 7Б). Іноді спостерігається їх тромбоз або фібринозні маси у їх просвіті.

У двох пацієнтів з боку викривлення носової перетинки була виявлена плоскоклітинна метаплазія респіраторного епітелію (Рис. 7В), а ще у двох випадках – поліпи слизової оболонки (Рис. 7Д).

Зі сторони протилежній викривленню поверхні носової переділки частіше за все спостерігалися атрофічні зміни респіраторного епітелію від незначного до виразного ступеня зі втратою специфічного клітинного складу епітелію. Його запальна інфільтрація спостерігалася не часто і була слабо вираженою.

Власна пластинка СО була слабо інфільтрована. Тільки в окремих випадках спостерігалася виразна інфільтрація, причому ці ділянки виглядали як ерозивні дефекти, що загоїлися. Про це свідчила наявність тонкостінних кровоносних судин, підвищений вміст фібробластичних і лімфоїдних елементів (Рис. 8А).

Власна пластинка містила мало кінцевих відділів залоз та кровоносних лакун. Хоча в окремих випадках останні могли виявлятися у значній кількості в мали дуже тонкі стінки (Рис. 8В). Слід також відмітити зменшення в складі ВПСО кількості кровоносних мікросудин.

У двох випадках спостерігалася трансформація пухкої волокнистої тканини власної пластинки СО у жирову тканину (Рис. 8С)

Атрофічні зміни СО супроводжувалися зменшенням або зникненням ГАГ з респіраторного епітелію(Рис. 8D), зменшення вмісту цих речовин у клітинах секреторних відділів залоз, що збереглися(Рис. 8E). Аналогічним чином змінювався і вміст ШИК⁺-речовин(Рис. 8F).

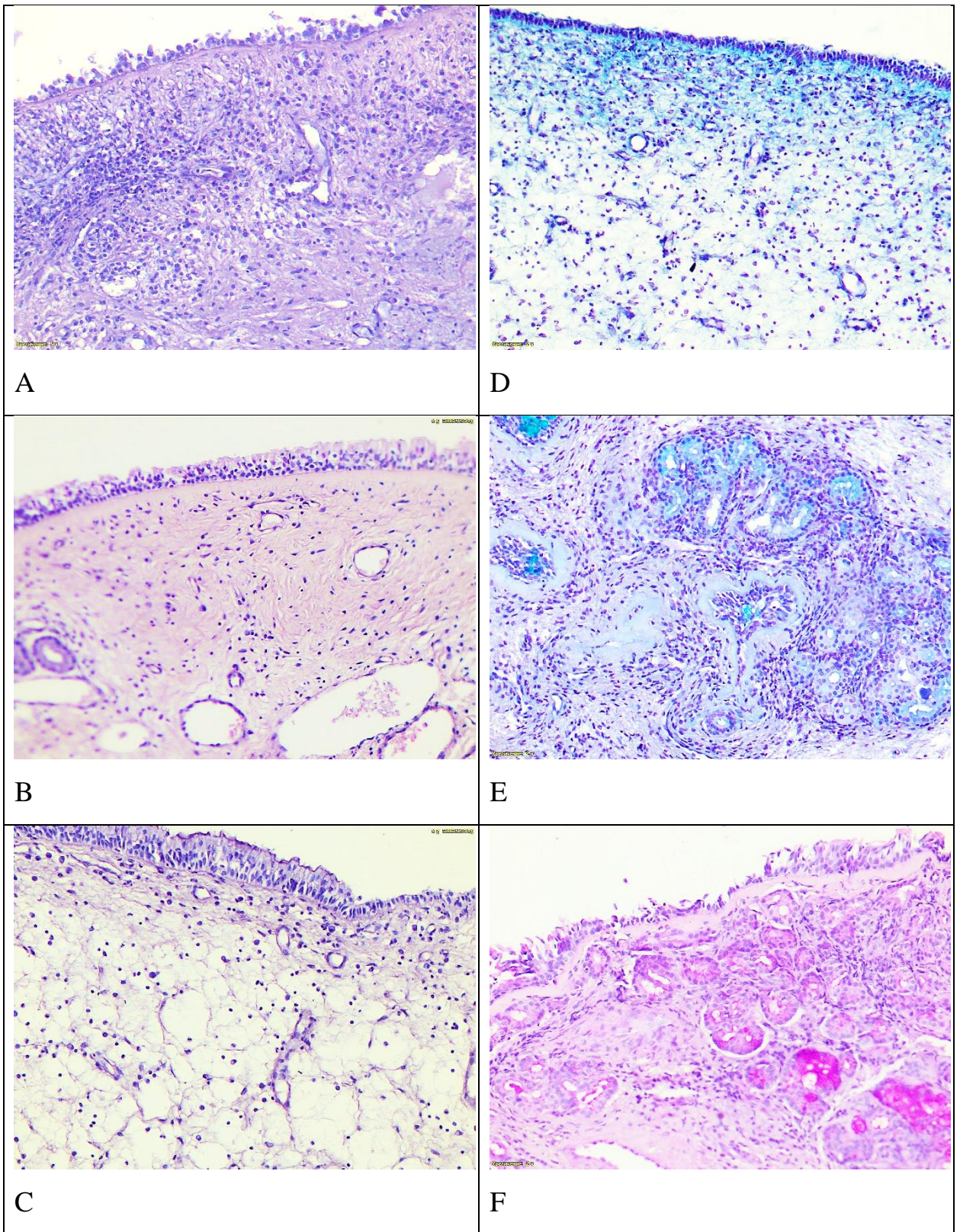


Рис. 8. Мікроскопічна будова слизової оболонки носової порожнини нижньої носової раковини з боку її вигинання носової переділки. Мікрофото: А) Заб. гематоксиліном і еозином, x100. В) Заб. гематоксиліном і

еозином,х200.С) Заб. гематоксиліном і еозином,х200.Д) Заб. альціановим синім і гематоксиліном. х200.Е) Заб. альціановим синім і гематоксиліном. Х100.Ф) ШК-реакція, гематоксилін,х100.

Таким чином, проведені дослідження стану слизової оболонки нижньої носової раковини у осіб з викривленою носовою переділкоюю та наявністю синдрому постназального стікання показало її виразні зміни. Причому останні носили протилежну спрямованість з вогнутої та вигнутої її сторін.

У цілому з вігнутого боку ці зміни можна охарактеризувати як гіперпластичні, правда з рядом рис, які виходять за межі цього явища. Значною мірою це може бути пов'язане зі змінами потоків повітря за рахунок порушення нормальної архітектоники носової порожнини та мукоциліарного кліренсу. Зі назначеної сторони він зростає. Наслідком цього, логічним буде припустити, відбувається компенсаторне збільшення товщини епітелію, посилення продукції келихоподібними клітинами та власними залозами слизу [21,46,126]. Але, такі компенсаторні реакції можуть бути недостатніми або з часом вичерпатися, що приведе до ушкодження слизової. Наслідком цього буде запальна інфільтрація СО [101]. При цьому виникає закономірне питання про клітинний склад запального інфільтрату, наявності різних типів лімфоцитів, [125, 126] у тому числі регуляторних. Відповідно різні типи останніх можуть викликати протилежні зміни стану СО [19]. Отже, можна припустити, що індивідуальні особливості стану імунної системи пацієнту можуть принципово впливати на характер змін слизової оболонки. Відповідно в одних випадках може виникати персистуюча запальна інфільтрація, з\або без розповсюдження на респіраторний епітелій. В окремих випадках може виникати набряк. При чому можна припустити, що він може бути тимчасовим або постійним, й таким чином проявлятися закладенням носу.

В інших випадках запальна інфільтрація може виступати у якості вторинного альтеративного чинника, [102, 105] що закономірно буде вести до

фіброзних змін власної пластинки слизової та атрофії залоз [13,31]. Разом з тим можна спостерігати феномен, коли на фоні фіброзу відбувається виразна гіперплазія кровоносних синусів та фіброз їх стінки. Останнє також скоріше за все пов'язане з індивідуальними реактивними властивостями організму, і перш за все короткодистантними регуляторними впливами імунокомпетентних клітин [47], а також активацією інших молекулярних патогенетичних механізмів фіброзу [126].

Крайніми проявами хронічного ушкодження слизової оболонки можуть стати метаплазія респіраторного епітелію у багатошаровий плоский [9], або утворення поліпів слизової оболонки [101].

Зміни слизової оболонки з протилежної сторони порожнини носа, з боку вигнутої сторони носової перегородки у цілому можна охарактеризувати як атрофічно-дегенеративні. Виходячи з гістологічної картини це можна пов'язати, перш за все з погіршенням кровопостачання, про що свідчить зменшення кількості кровоносних мікросудин [90, 124]. Це може бути причиною і атрофічних змін поверхневого епітелію, і залоз, а також зменшення їх секреторної активності. Крім, недостача кровопостачання може привести і до ерозування слизової з наступним загоєнням дефекту, що ми й спостерігали. За цих умов жирове переродження сполучної тканини власної пластинки СО не виглядає чимось неймовірним. Дещо випадає з картини таких міркувань збереження в окремих випадках кровоносних лакун слизової баз суттєвих змін будови їх стінки. Слід зауважити, що патогенетичні механізми якісних змін слизової оболонки боку вигнутої сторони носової перегородки є більш глибокими та обумовлені певними молекулярними механізмами, де зменшення васкуляризації СО є їх морфологічним відображенням.

Висновки

Викривлення носової переділки є причиною низки морфологічних змін слизової оболонки латеральних стінок носової порожнини, які з часом можуть приводити до значного порушення носового дихання та можливості

виникнення якісно нових ускладнень. Результати нашого дослідження свідчать про те, що викривлення носової переділочки призводить до специфічних гістопатологічних змін у слизовій оболонці носа. Ці зміни кардинально відрізняються по обидві сторони носової переділочки, але виявлено, що вони більш серйозні на увігнутій стороні, ніж на опуклій. Викривлення носової переділочки створює передумови до перебудови гістологічної структури носової порожнини, гіпертрофічних змін на увігнутій стороні та, навпаки – атрофічних на опуклій, та як наслідок, розвитку хронічного запалення та локальної гіперсекреції за рахунок набряку та порушень мукоціліарно кліренсу, що в свою чергу може бути одним з механізмів виникнення синдрому постанзального стікання.

4.2 Аналіз мукополісахаридного складу слизової оболонки порожнини носа за допомогою методу Western Blot.

Гени муцину (MUC) відповідають за синтез муцинів, які є високомолекулярними глікопротеїдами. Муцини відіграють важливу роль у захисті та зволоженні дихальних шляхів [116]. У носовій порожнині два гени MUC, які кодують однойменні білки - MUC-1 і MUC-5AC, особливо важливі для підтримки гомеостазу слизової оболонки носа.

Раніше MUC-1 був описаний як місце адгезії для *Pseudomonas aeruginosa* на поверхні епітеліальних клітин дихальних шляхів, але останні дані свідчать про те, що він також відіграє центральну протизапальну роль у відповідь на різноманітні інфекційні ураження слизової оболонки [44]. Також, було виявлено, що експресія MUC-1 посилюється при хронічному риносинуситі, що свідчить про його роль у патогенезі цього стану [81].

Щодо MUC-5AC, то це секреторний муцин, який переважно експресується в дихальних шляхах, включаючи носову порожнину, де він є домінуючим муцином серед інших [116]. Одночасно із MUC-5B, він бере участь у формуванні шару гелю слизу, який затримує та видаляє вдихувані частинки та патогени з дихальних шляхів [116]. Було показано, що в носовій порожнині MUC-5AC експресується у п'ять-десять разів більше, ніж MUC-2 або MUC-1 для всіх суб'єктів, що вказує на його важливість у підтримці слизового гомеостазу [116]. Однак у хворих на муковісцидоз спостерігається тенденція до зниження експресії MUC-5AC.

Таким чином, MUC-1 і MUC-5AC відіграють важливу роль у підтримці нормального стану слизової оболонки носа. MUC-1 забезпечує захисну функцію щодо різноманітних патогенів та модулює імунну відповідь, та сприяє протизапальній активності, тоді як MUC-5AC приймає участь в формуванні шару гелю, який затримує та видаляє вдихувані патогени. Тому дослідження експресії цих білків у носовій порожнині хворих із

постназальним затіканням при різних типах викривлення носової перегородки може дати інформацію про патогенез синдрому постназального затікання та сприятиме розробці нових терапевтичних заходів корекції цього стану. Для цього нами було проведено патогістологічне дослідження біоптату нижніх носових раковин у пацієнтів із синдромом постназального затікання та викривленням носової перегородки, з порівнянням із контрольною групою.

При патоморфологічному дослідженні рандомно були відібрані зразки для Western blot аналізу білків, які приймають участь в утворенні мукоадгезину, а саме MUC-1 та MUC-5AC у всіх груп обстежених: 29 зразків у контрольній групі (без викривлення носової перегородки), 23 зразки у основної групи 1 (з випуклого боку викривлення) та 22 зразки у основної групи 2 (з опуклого боку викривлення). Варто відмітити, що перед проведенням статистичних розрахунків, базові дані груп були проаналізовані на нормальність розподілу за тестом Шапіро-Вілка, де у кожній з груп було виявлено нормальний розподіл. Для групи контролю при тесті Шапіро-Вілка значення $p = 0.641$, для групи основної 1 - $p = 0.235$, та для групи основна 2 - $p = 0.871$.

Нами були визначені дані експресії MUC-1. На рисунку 4.1.1, наведено приклад імуноблотограми контрольної групи та основної групи 2, де продемонстрована частина вибірки пацієнтів має подібні рівні експресії білку.

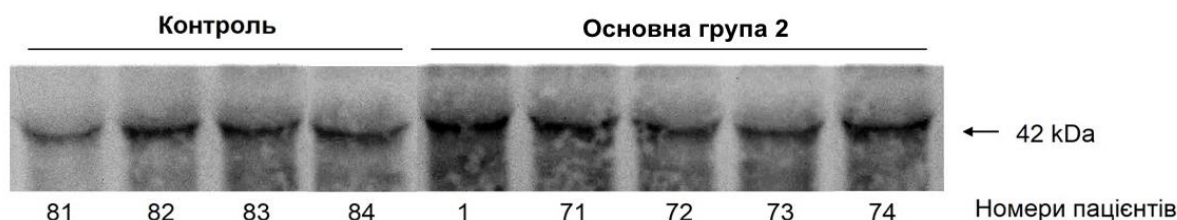


Рисунок 4.1.1. Репрезентативна імуноблотограма експресії MUC-1.

Аналіз результатів дослідження MUC-1 показує певні відмінності між групами. Середній рівень експресії даного білка в групі контролю становив $4,87 \pm 1,03$ AU, в групі основна 1 – $3,88 \pm 0,57$ AU, а в групі основна 2 – $4,21 \pm 1,47$ AU. Детальна інформація щодо інших статистичних показників в усіх групах обстежуваних наведена в таблиці 4.2.1.

Таблиця 4.2.1.

Базові статистичні показники експресії MUC-1 в усіх групах обстежуваних.

Група	Середнє	Стандартне відхилення	Медіана	25-й перцентиль (Q1)	75-й перцентиль (Q3)	Мінімальне значення	Максимальне значення
Контрольна група, n=29	4,872323	1,036052	5,14081	4,99636	5,549083	2,502058	5,70013
Основна група 1, n=23	3,887594	0,571931	3,777227	3,525956	4,056739	3,129926	5,169677
Основна група 2, n=22	4,218125	1,472094	3,708874	3,034384	4,728704	2,582695	7,503544

Таким чином, експресія MUC-1 була найменша в групі з випуклим боком викривлення носової перегородки. При аналізі різниці середніх показників експресії між всіма групами з допомогою тесту ANOVA (F-статистика: 2.696), було виявлено, що р-значення дорівнює 0.081, що перевищує використовуваний рівень значущості 0.05, тобто між групами показник експресії MUC-1 не мав статистично значущої відмінності. Розподіл даних експресії між всіма групами продемонстровано на Рис. 4.1.2.

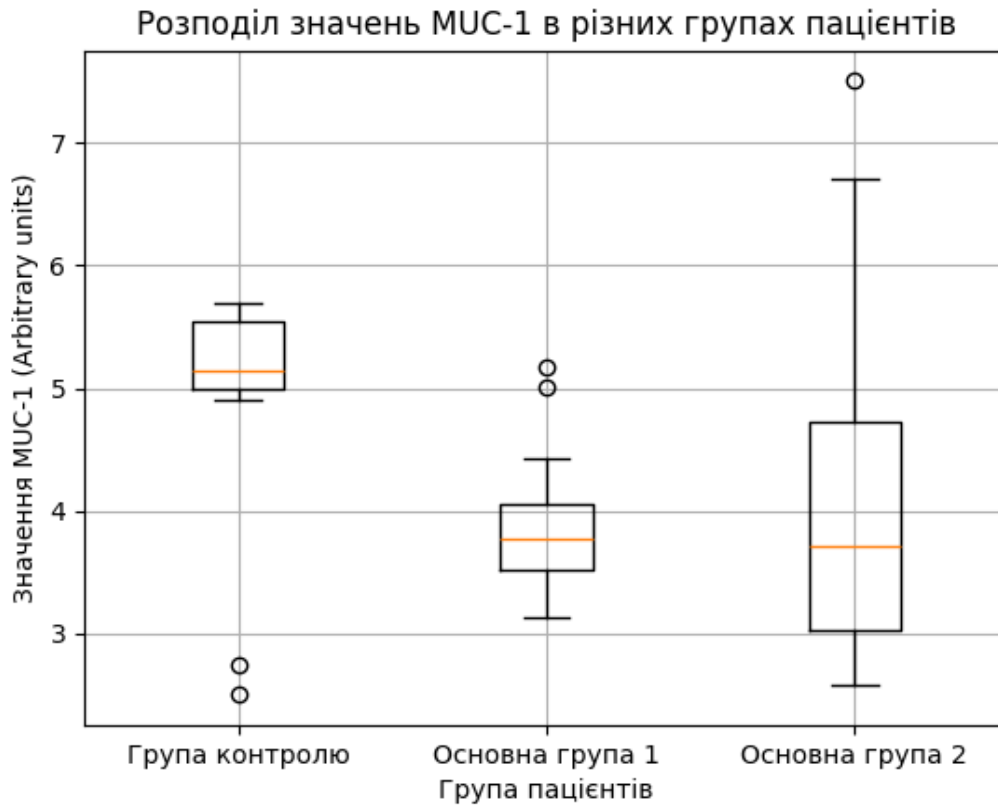


Рисунок 4.1.2. Розподіл середніх значень MUC-1 між всіма групами пацієнтів.

Додатковий аналіз за допомогою т-тестів (тест Стьюдента) для порівняння кожної дослідницької групи з контрольною виявив розбіжності з тестом ANOVA. Відтак, для основної групи 1 було виявлено статистично достовірно нижчий рівень середніх значень експресії MUC-1 в порівнянні з контрольною групою, оскільки р-значення (0.006) менше встановленого рівня значущості 0.05 (t-статистика: -3.014). Такий результат вказує на зниження синтезу MUC-1 у пацієнтів з випуклого боку викривлення носової перегородки. Дані порівняння значень між групою контролю та основною групою 1 наведено на (Рис. 4.1.3)

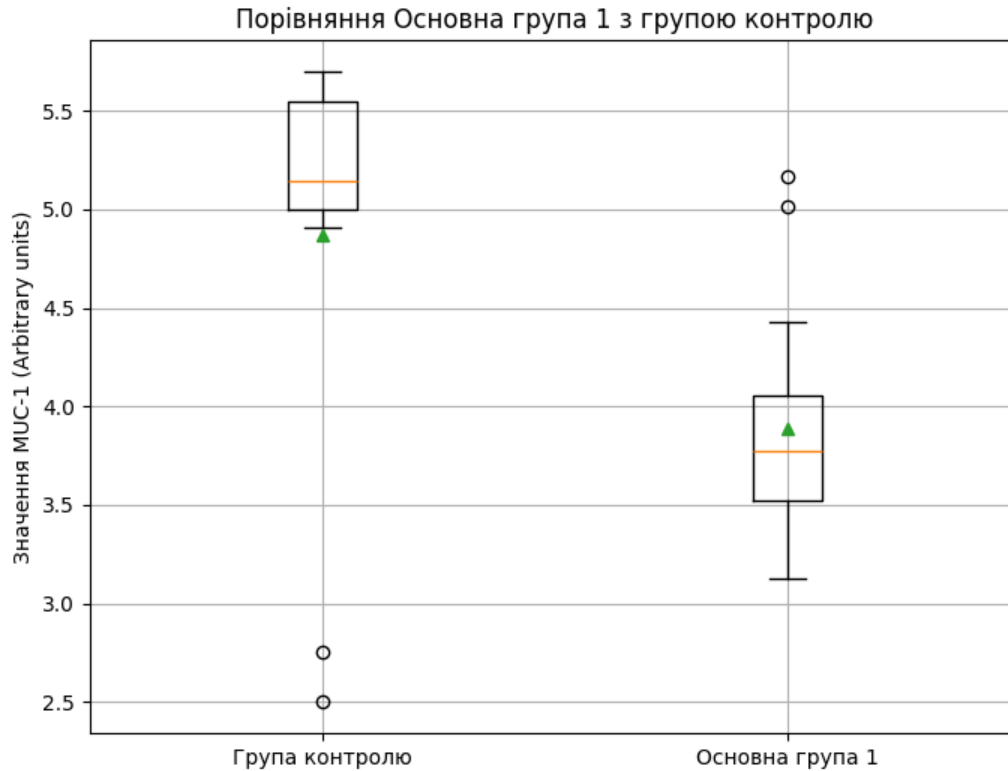


Рисунок 4.1.3. Порівняння значень MUC-1 між основною групою 1 та групою контролю.

У випадку основної групи 2, статистично значущих відмінностей у порівнянні з контрольною групою не спостерігалось - р-значення (0.241) перевищує рівень значущості (t-статистика: -1.205). Це означає, що з опуклого боку викривлення носової перегородки не відбувається зміна експресії білку MUC-1. Окреме порівняння даних між групами контролю та основною 2 наведено на Рис. 4.1.4

Хоча результат тесту ANOVA не підтвердив статистично значущих відмінностей між групами, аналіз окремих t-тестів показує, що для основної групи 1 спостерігається статистично значиме зниження синтезу MUC-1, тоді як для основної групи 2 такі відмінності не спостерігаються.

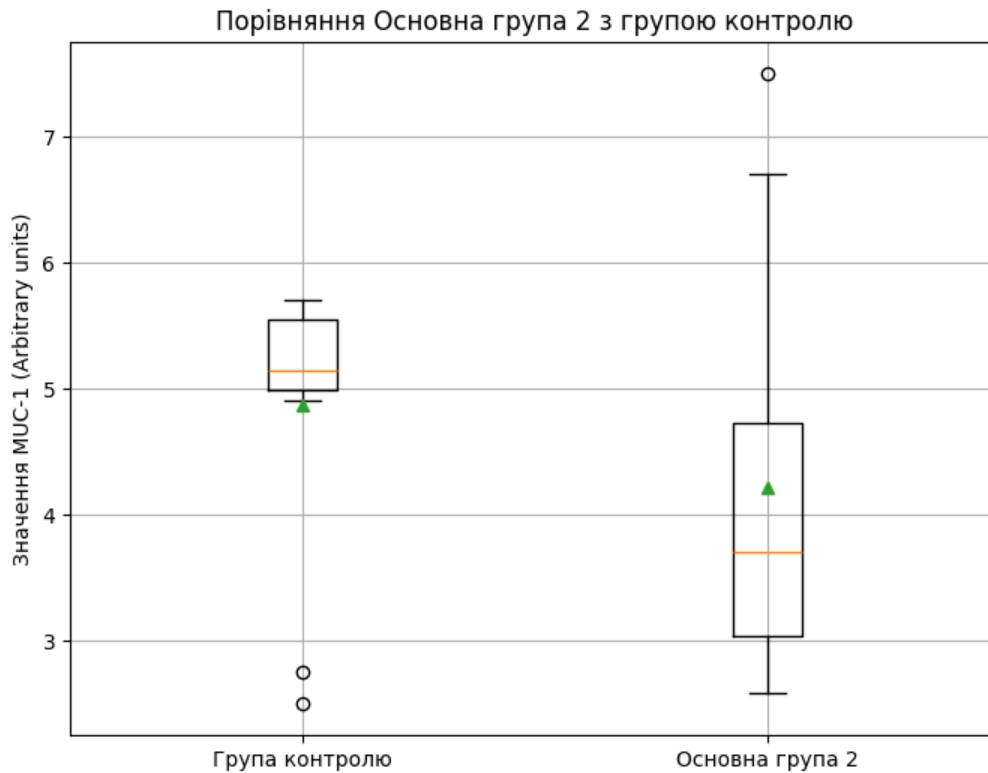


Рисунок 4. 1.4. Порівняння значень MUC-1 між основною групою 2 та групою контролю.

Так, достовірне зниження продукції MUC-1 з випуклого боку викривлення носової перегородки може впливати на гіперпродукцію слизу слизової оболонки носової порожнини.

MUC-1 є одним із головних білків, що утворюють мукоадгезин, що є складовою частиною слизу. Якщо продукція MUC-1 зменшується, це може призводити до зменшення ефективності захисного бар'єру слизової оболонки. У результаті цього може виникнути компенсаторна реакція, яка буде проявлятися збільшеною продукцією інших компонентів слизу, таких як інші мукоадгезини (наприклад, MUC-5AC), щоб забезпечити захисну функцію. Як

наслідок, така гіперпродукція слизу може призвести до синдрому постназального затікання.

Зважаючи на це, нами було визначено експресію MUC-5AC в біоптатних зразках всіх груп. На Рис. 4.1.5, наведено імуноблотограму контрольної групи та основної групи 1, де наглядно продемонстровано, що пацієнти основної групи 1 мають вищий рівень експресії MUC-5AC. Такі дані підкріплюють нашу теорію про зворотню кореляцію MUC-1 та MUC-5AC – зниження синтезу першого білку з допомогою специфічних механізмів регуляції синтезу муцинів, може викликати підвищення рівня другого, що в свою чергу може бути пов'язано із певними сигнальними шляхами або медіаторами, які можуть бути спільними для обох типів муцинів. Тому після аналізу даних експресії MUC-5AC нами буде проведено кореляційний аналіз.

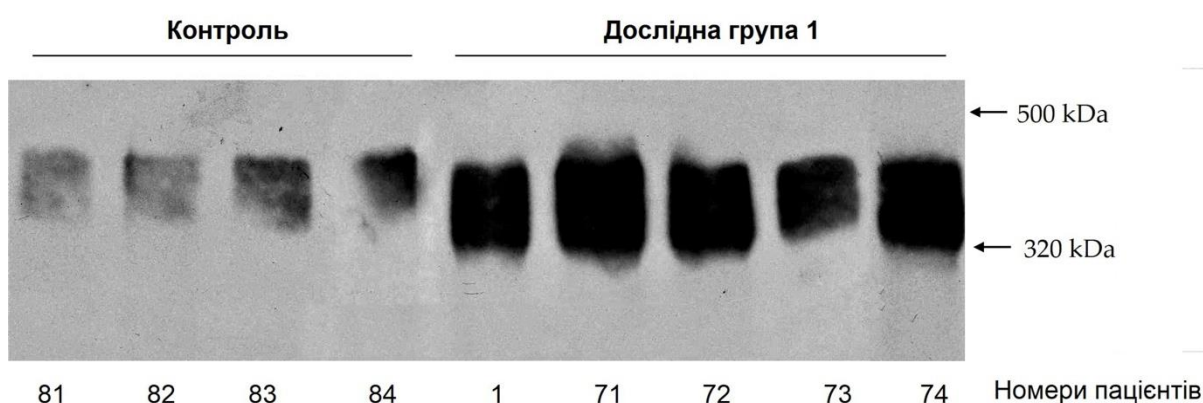


Рисунок 4.1.5. Репрезентативна імуноблотограма експресії MUC-5AC.

При обчисленні стандартних статистичних показників, було виявлено, що середні показники експресії для MUC-5AC в контрольній групі спостерігались на рівні $1,986 \pm 0,442$ AU, в першій основній групі $6,365 \pm 1,281$ AU та в другій основній групі - $2,971 \pm 1,395$ AU. Всі базові статистичні дані щодо розподілу експресії MUC-5AC між всіма групами наведено в Таб. 4.1.2.

Таблиця 4.1 2.

Базові статистичні показники експресії MUC-5AC в усіх групах обстежуваних.

Група	Середнє	Стандартне відхилення	Медіана	25-й перцентиль (Q1)	75-й перцентиль (Q3)	Мінімальне значення	Максимальне значення
Група контролю	1,986982	0,442182	1,927978	1,665885	2,12286	1,474751	2,928113
Основна група 1	6,365197	1,280584	6,034884	5,34218	7,391961	4,588275	8,317289
Основна група 2	2,971391	1,395131	2,569495	1,978276	3,803646	1,112309	5,761094

Таким чином, середній показник експресії був значно вище в першій основній групі досліджуваних (з боку випуклої частини носової перегородки) порівняно з іншими групами.

Що стосується показника MUC-5AC, то за результатами проведеного аналізу та міжгрупового порівняння ANOVA спостерігається статистично значуща відмінність між групами. При цьому результати F-статистики становлять 51.961, при значенні $p=2.44e-11$. Дані експресії MUC-5AC в усіх групах, для наглядності результатів, зображені на Рис. 4.1.6.

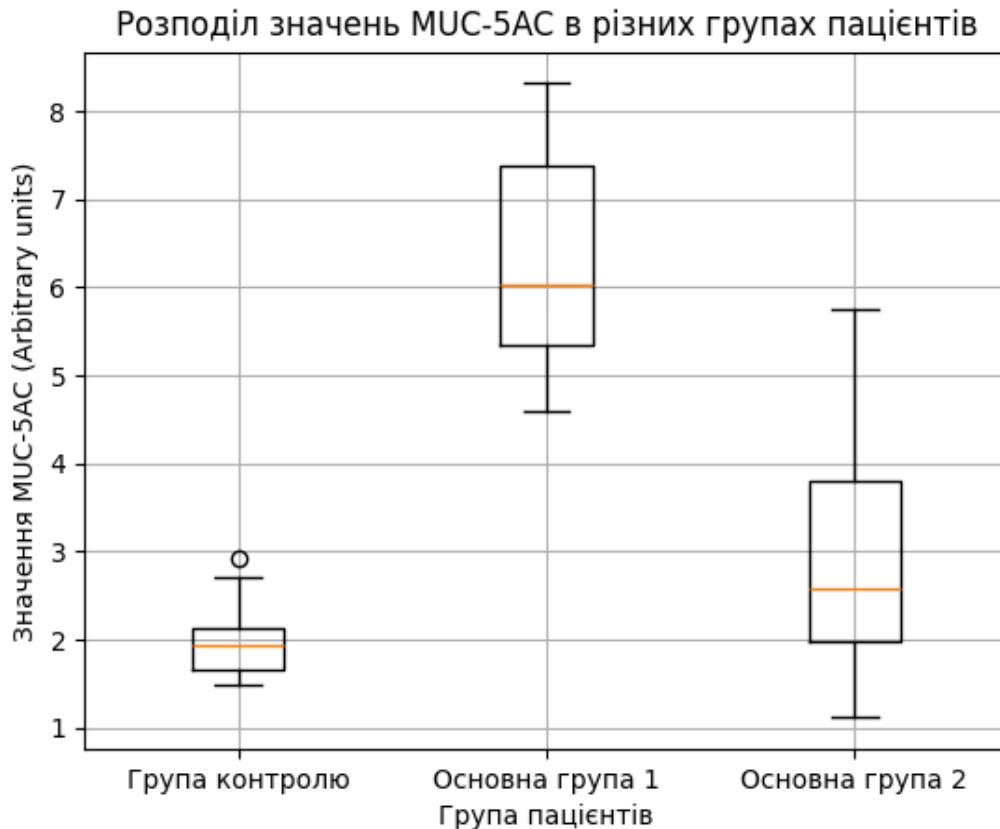


Рисунок 4.1.6. Розподіл середніх значень MUC-5AC між всіма групами пацієнтів.

В продовження аналізу даних, було проведено порівняння кожної основної групи із групою контролю за допомогою Т-тесту.

Для основної групи 1 було виявлено статистично достовірно вищий рівень середніх значень експресії MUC-5AC в порівнянні з контрольною групою, оскільки р-значення (5.59×10^{-11}) менше встановленого рівня значущості 0.05 (t-статистика: 10.88). Такий результат вказує на значне підвищення синтезу MUC-5AC у пацієнтів з випуклого боку викривлення носової перегородки. Дані порівняння значень між групою контролю та основною групою 1 наведено на Рис. 4.1.7.

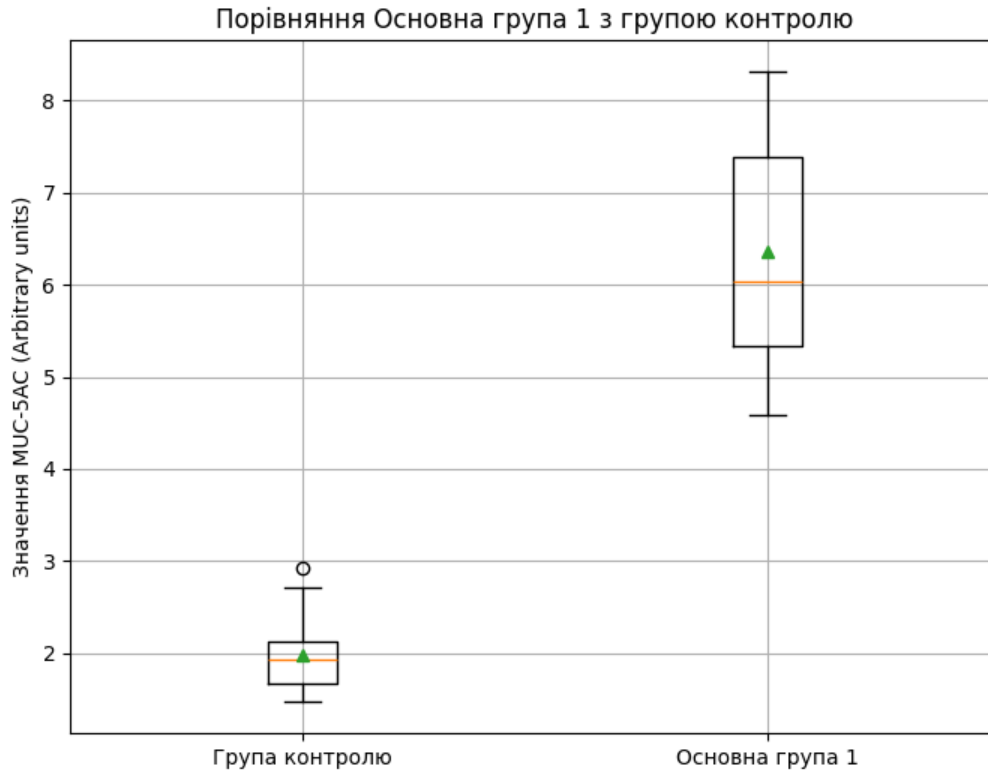


Рисунок 4.1.7. Порівняння значень MUC-5AC між основною групою 1 та групою контролю.

Для основної групи 2 також спостерігались статистично значущі відмінності у порівнянні з контрольною групою - р-значення (0.03) не перевищувало рівень значущості (t-статистика: 2.23). Це означає, що з опуклого боку викривлення носової перегородки також збільшується експресія гену MUC-5AC. Проте, порівнюючи середні значення обох основних груп, ми виявили, що при зменшенні експресії в основній групі 1 MUC-1 значно зростає рівень MUC-5AC, при цьому в основній групі 2 MUC-1 залишається на подібному до контрольного рівні, а MUC-5AC дещо підвищується. Окреме порівняння даних між групами контролю та основною групою 2 наведено на Рис. 4.1.8.

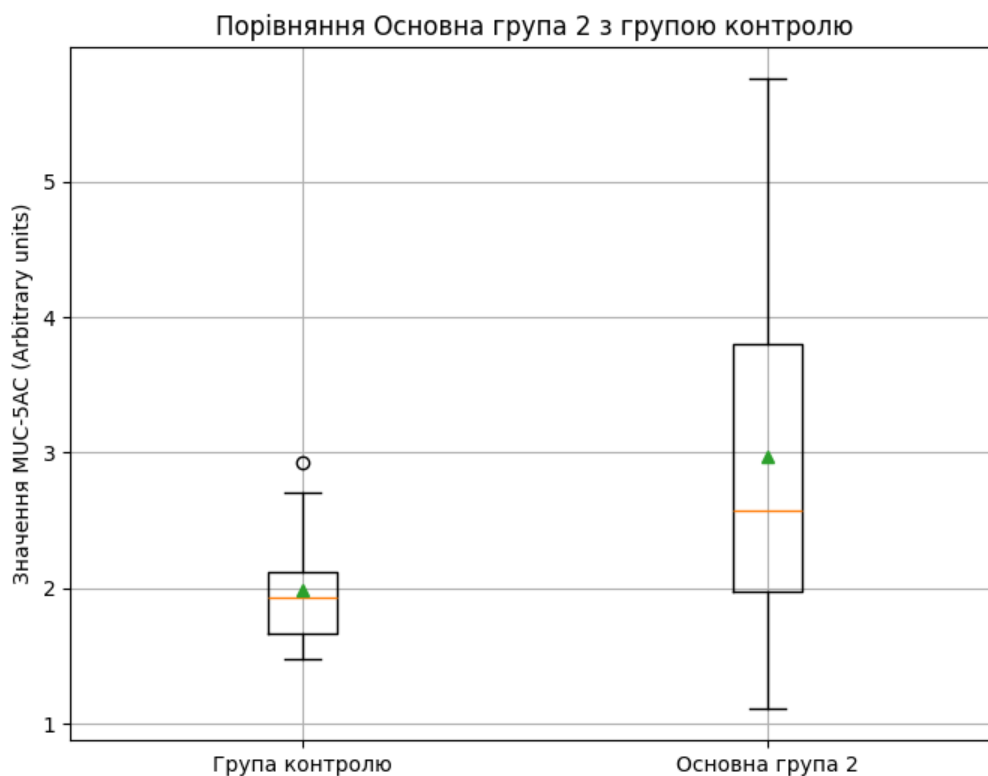


Рисунок 4.1.8. Порівняння значень MUC-5AC між основною групою 2 та групою контролю.

З огляду на отримані результати, було проведено визначення кореляційних зв'язків між MUC-1 та MUC-5AC в кожній із груп за допомогою тесту Спірмена – його результати наведені в Таб. 4.1.3.

Таблиця 4.1.3.

Кореляційний аналіз MUC-1 та MUC-5AC

Група	Коефіцієнт кореляції	р-значення
Група контролю	-0.4965	0,1006

Основна група 1	0.3999	0.1395
Основна група 2	0.3146	0.3191

Отже, в контрольній групі коефіцієнт кореляції дорівнює приблизно - 0.497, що вказує на помірну зворотну кореляцію між MUC-1 та MUC-5AC. Однак р-значення дорівнює 0.101, що нижче за рівень значущості 0.05. Це означає, що нульова гіпотеза про відсутність кореляції не відхиляється на рівні значущості 0.05. Таким чином, можна зробити висновок, що кореляція між MUC-1 та MUC-5AC у групі контролю може бути випадковою, тому її доцільно вважати статистично незначущою.

За результатами кореляційного аналізу для MUC-1 та MUC-5AC у основній групі 1 отримано наступні значення: коефіцієнт кореляції: 0.40, р-значення: 0.14. Такий коефіцієнт кореляції вказує на силу та напрям зв'язку між змінними. У цьому випадку, значення 0.40 вказує на наявність помірного позитивного зв'язку між MUC-1 та MUC-5AC у основній групі 1. Це означає, що зі збільшенням значень однієї змінної, імовірно, збільшується і значення іншої змінної, та навпаки, що не відповідає нашим спостереженням щодо зворотної кореляції. При цьому, отримане р-значення (0.14) перевищує звичайно використовуваний поріг статистичної значимості 0.05. Це означає, що не має достатніх даних, щоб стверджувати, що спостережений кореляційний зв'язок є статистично значущим у основній групі 1. Отже, хоча ми отримали певний рівень кореляції між MUC-1 та MUC-5AC у цій групі та спостерігали потенційну зворотню кореляцію, це все може бути випадковим та водночас не має статистичної значущості.

Для основної групи 2 отримано наступні результати кореляційного аналізу для MUC-1 та MUC-5AC: коефіцієнт кореляції: 0.315, р-значення: 0.319. Це свідчить про наявність певного, але не дуже сильного позитивного

зв'язку між MUC-1 та MUC-5AC у цій групі. За значенням р-значення можна зробити висновок, що ця кореляція не є статистично значущою на рівні значимості 0.05. Дані залежності MUC-1 та MUC-5AC в групах для наочності зображені на Рис. 4.1.9, де на графіках зображена залежність між значеннями MUC-1 та MUC-5AC для кожної з трьох груп: контрольної, основної групи 1 і основної групи 2. Вісь X (горизонтальна): представляє значення MUC-1 для кожного учасника дослідження у відповідній групі. Вісь Y (вертикальна): показує значення MUC-5AC для кожного учасника дослідження у відповідній групі.

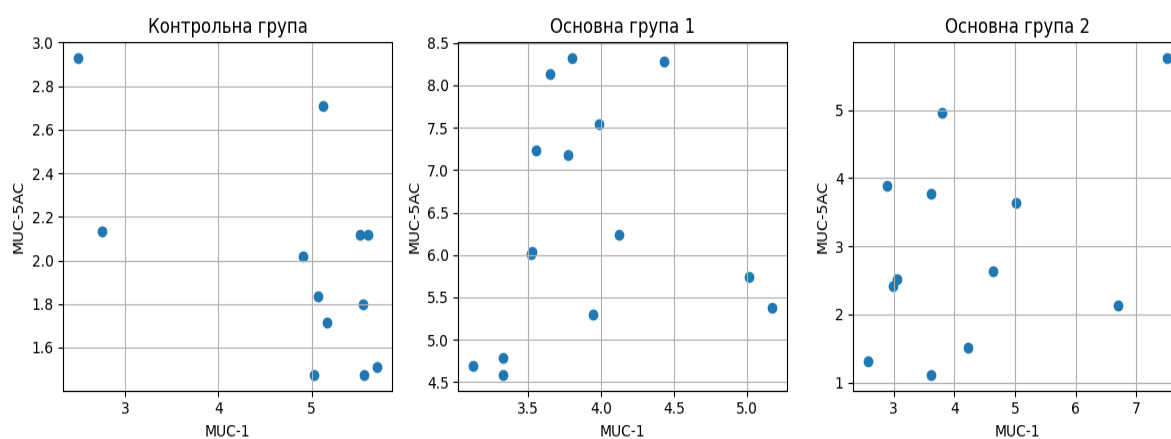


Рисунок 4.1.9. Графіки залежності експресії MUC-1 та MUC-5AC у всіх групах обстежуваних.

Висновки

Результати дослідження вказують на те, що викривлення носової переділки, зокрема випукла частина, може впливати на зниження експресії MUC-1 та значне збільшення експресії MUC-5AC, при цьому між ними відсутній будь-який кореляційний зв'язок. Тому такі зміни можуть бути пов'язані із зміною фізико-хімічних властивостей слизу носової порожнини, наслідком чого є розвиток синдрому постназального затікання.

РОЗДІЛ 5

Аналіз та узагальнення результатів дослідження

Таким чином, проведені дослідження стану слизової оболонки нижньої носової раковини у осіб з викривленою носовою переділкоюю та наявністю синдрому постназального стікання показало її виразні зміни. Причому останні носили протилежну спрямованість з вогнутої та вигнутої її сторін.

У цілому з увігнутого боку ці зміни можна охарактеризувати як гіперпластичні, правда з рядом рис, які виходять за межі цього явища. Значною мірою це може бути пов'язане зі змінами потоків повітря за рахунок порушення нормальної архітекτονіки носової порожнини та мукоциліарного кліренсу. Зі назначеної сторони він зростає. Наслідком цього, логічним буде припустити, відбувається компенсаторне збільшення товщини епітелію, посилення продукції келихоподібними клітинами та власними залозами слизу [21,46,126]. Але, такі компенсаторні реакції можуть бути недостатніми або з часом вичерпатися, що приведе до ушкодження слизової. Наслідком цього буде запальна інфільтрація СО [101]. При цьому виникає закономірне питання про клітинний склад запального інфільтрату, наявності різних типів лімфоцитів, [126, 126] у тому числі регуляторних. Відповідно різні типи останніх можуть викликати протилежні зміни стану СО [19]. Отже, можна припустити, що індивідуальні особливості стану імунної системи пацієнту можуть принципово впливати на характер змін слизової оболонки. Відповідно в одних випадках може виникати персистуюча запальна інфільтрація, з\або без розповсюдження на респіраторний епітелій. В окремих випадках може виникати набряк. При чому можна припустити, що він може бути тимчасовим або постійним, й таким чином проявлятися закладенням носу.

В інших випадках запальна інфільтрація може виступати у якості вторинного альтеративного чинника [59, 102], що закономірно буде вести до фіброзних змін власної пластинки слизової та атрофії залоз [13,31]. Разом з

тим можна спостерігати феномен, коли на фоні фіброзу відбувається виразна гіперплазія кровоносних синусів та фіброз їх стінки. Останнє також скоріше за все пов'язане з індивідуальними реактивними властивостями організму, і перш за все короткодистантними регуляторними впливами імункомпетентних клітин [47], а також активацією інших молекулярних патогенетичних механізмів фіброзу [126].

Крайніми проявами хронічного ушкодження слизової оболонки можуть стати метаплазія респіраторного епітелію у багатошаровий плоский [9], або утворення поліпів слизової оболонки [101].

Зміни слизової оболонки з протилежної сторони порожнини носа, з боку вигнутої сторони носової перегородки у цілому можна охарактеризувати як атрофічно-дегенеративні. Виходячи з гістологічної картини це можна пов'язати, перш за все з погіршенням кровопостачання, про що свідчить зменшення кількості кровоносних мікросудин [90, 124]. Це може бути причиною і атрофічних змін поверхневого епітелію, і залоз, а також зменшення їх секреторної активності. Крім, недостача кровопостачання може привести і до ерозування слизової з наступним загоєнням дефекту, що ми й спостерігали. За цих умов жирове переродження сполучної тканини власної пластинки СО не виглядає чимось неймовірним. Дещо випадає з картини таких міркувань збереження в окремих випадках кровоносних лакун слизової баз суттєвих змін будови їх стінки. Слід зауважити, що патогенетичні механізми якісних змін слизової оболонки боку вигнутої сторони носової перегородки є більш глибокими та обумовлені певними молекулярними механізмами, де зменшення васкуляризації СО є їх морфологічним відображенням. Згідно з нашими даними, пацієнти з викривленням носової перегородки та СПС мають вищу кількість мукополісахаридів MUC5AC та MUC1, що секретуються слизовою оболонкою порожнини носа, ніж контрольна група. Це може свідчити про те, що існує зв'язок між розвитком СПС і структурними змінами в порожнині носа. Існує гіпотеза, що СПС викликається кількома причинами,

включаючи підвищене вироблення слизу, порушення функції мукоциліарного кліренсу і запалення респіраторного епітелію [47]. Конкретна етіологія стану ще до кінця не відома. Глікопротеїни, відомі як муцини, що містяться в шарі слизу, що покриває епітелій дихальних шляхів, та необхідні для підтримки гідратації та бар'єрної функції дихальних шляхів. Секреція та порушення вироблення муцину пов'язані зі зниженням мукоциліарного кліренсу, запаленням та ремоделюванням тканин які ми спостерігали при нашому дослідженні гістологічних зрізів, що, в свою чергу, може призвести до респіраторних розладів. MUC5AC, провідний гелеутворюючий муцин, продукується переважно келихоподібними клітинами в епітелії дихальних шляхів, тоді як MUC1 – це трансмембранний муцин, експресований на поверхні епітеліальних клітин [13, 14]. Пацієнти з респіраторними розладами, такими як хронічний риносинусит та астма, містять вищу кількість рівнів MUC5AC та MUC1 в слизовій оболонці носа [15, 46]. Згідно з висновками дослідження, модифікації у виробленні та секреції муцинів можуть бути фактором розвитку СПС через структурні зміни в слизовій оболонці носа. Зміна форми носової перегородки може мати вплив на схеми повітряного потоку в носовій порожнині, спричиняючи вироблення більшої кількості слизу та викликати набряк нижніх носових раковин. Це може ускладнити видалення слизу з носової порожнини, що сприятиме розвитку СПС. Використання Вестерн-Блот аналізу в цьому дослідженні для ідентифікації цільових маркерів може мати обмеження чутливості та специфічності порівняно з альтернативними методами, такими як імуногістохімія або кількісна ПЛР. Необхідні подальші дослідження, щоб підтвердити ці висновки та з'ясувати основні механізми, що беруть участь у розвитку СПС у пацієнтів з викривленням носової перегородки.

У проведеному нами дослідженні ми побачили збільшення швидкості сахаринового тесту на увігнутій стороні викривленої носової перегородки, відповідно до вигнутої сторони. У проаналізованій нами літературі також

наведено дані про значне збільшення сахариного тесту у пацієнтів з викривленням носової переділочки. Водночас мукоциліарний транспорт у пацієнтів у післяопераційному періоді нормалізувався через 3 місяці після септопластики. Навпаки, Passali et al виявили, що час сахариного тесту у пацієнтів з викривленою переділочною носом був практично таким же, як і в контрольній групі [31]. Така розбіжність у результатах попередніх досліджень може мати місце через те, що мукоциліарний транспорт різних порожнин носа не розглядався незалежно один від одного. Виявлені нами порушення з увігнутого боку носової перегородки можуть бути наслідком гострих і хронічних процесів в ділянці порожнини носа, які викликані змінами аеродинамічних процесів, що також може призводити до підвищення втрати епітеліальних війок у слизовій оболонці перегородки з увігнутого боку, за рахунок посилення повітряного потоку. Точний механізм цього явища не зрозумілий, проте можливо він викликаний спонтанним запальним процесом, не пов'язаним з алергією або гострою інфекцією, у зв'язку зі збільшенням об'єму носової порожнини і сильнішим подразненням слизових оболонок за рахунок збільшення потоку повітря, що проходить по них. Дане твердження також знайшло підтвердження у дослідженні, яке провів Elahi [59]. У своєму дослідженні він провів аналіз слизової оболонки викривленої носової перегородки людини, слизова оболонка увігнутої сторони, забрана у 74 трупів, незмінно демонструвала гіпертрофічну зміну площі слизових залоз та товщини слизової оболонки-окістя. МЦТ являє собою перший бар'єр носової порожнини та приносних пазух від різних біологічних та фізичних ушкоджень. Відмінності у показниках мукоциліарного транспорту між різними ділянками носа залежать від частоти биття війок, щільності циліарної популяції, довжини війок та якості слизу [59, 95]. Результати нашого дослідження, які виявили порушення МЦТ з увігнутого боку носової порожнини, безумовно, можуть бути пояснені зменшенням циліарної популяції на увігнутій стороні, що вказує на втрату мукоциліарного апарату.

Крім того, зміна властивостей слизу, що покриває епітелій, що може бути результатом збільшення запальних інфільтратів та зменшення розподілу залозистої тканини (не вивчалось у нашому дослідженні), могло сприяти порушенню МЦТ у слизовій оболонці увігнутої сторони перегородки. Таким чином, результати нашого дослідження дозволяють припустити, що викривлення носової перегородки є не простим захворюванням, що проявляється тільки механічною зміною носового повітряного потоку, а більшості складний патологічний процес, що проявляється порушенням мукоциліарного кліренсу слизової оболонки порожнини носа, що може призводити до збільшення частоти і тяжкості перебігу захворювань, як порожнини носа і придаткових пазух на стороні, протилежній викривленню носової перегородки.

Результати нашого дослідження ведуть до того, що слизова оболонка носової перегородки на увігнутій стороні має виражене порушення мукоциліарного транспорту в порівнянні зі слизовою оболонкою з вигнутого боку, через можливу втрату війок, посилення запалення, а також зміни в'язкості назального секрету.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі теоретично узагальнена та вирішена актуальна задача оториноларингології: визначена клініко-гістологічна характеристика синдрому постназального стікання у пацієнтів з викривленням носової переділки шляхом дослідження особливостей слизової оболонки носової порожнини за допомогою клінічних та лабораторних методів.

1. Викривлення носової переділки є причиною низки морфологічних змін слизової оболонки латеральних стінок носової порожнини, які з часом можуть приводити до значного порушення носового дихання та можливості виникнення якісно нових ускладнень.
2. Результати нашого дослідження свідчать про те, що викривлення носової переділки призводить до специфічних гістопатологічних змін у слизовій оболонці носа. Ці зміни кардинально відрізняються по обидві сторони носової переділки, але виявлено, що вони більш виражені на увігнутій стороні, ніж на опуклій.
3. Викривлення носової переділки створює передумови до перебудови гістологічної структури носової порожнини, гіпертрофічних змін на увігнутій стороні та, навпаки – атрофічних на опуклій, та як наслідок, розвитку хронічного запалення та локальної гіперсекреції за рахунок набряку та порушень мукоцільярно кліренсу, що в свою чергу може бути одним з механізмів виникнення синдрому постназального стікання.
4. Аналізуючи результати нашого дослідження, можна зробити висновки, що викривлення носової перегородки призводить до гістологічних змін слизової оболонки носа, у вигляді лімфоцитарної інфільтрації та плоскоклітинної метаплазії. Ці зміни виявились у пацієнтів обох груп дослідження, але було виявлено, що вони більш серйозні у досліджуваній групі в порівнянні з контролем.

5. Викривлення носової перегородки стимулює слизову оболонку носа до хронічного запалення та плоско клітинної метаблазії, обидві ці зміни можуть спричиняти порушення роботи мукоциліарного кліренсу та продукції муцинів, що було підтверджено у нашому дослідженні Вестерн-Блот-аналізом.
6. Отримані дані свідчать про те, що архітектурні зміни в носовій порожнині можуть відігравати певну роль у розвитку СПС через зміни вироблення слизу та порушення його секреції, за рахунок ключових білкових компонентів. Необхідні подальші дослідження, щоб підтвердити ці висновки та дати уявлення про основні механізми, що беруть участь у розвитку СПС.
7. Мукоциліарний кліренс є надзвичайно важливим показником функціонування носової порожнини. За наявності викривлення носової перегородки та синдрому постназального стікання мукоциліарна активність миготливого епітелію буде суттєво порушуватись, внаслідок зміни архітектоніки носової порожнини.
8. Отримані дані свідчать про суттєвий вплив викривлення носової перегородки на подальші зміни в фізіології носової порожнини, уповільнення МЦК, що може призводити до надмірного застою слизу в носовій порожнині, і, як наслідок, формування синдрому постназального стікання.
9. Мукоциліарний кліренс є надзвичайно важливим показником функціонування носової порожнини. За наявності викривлення носової перегородки та синдрому постназального стікання мукоциліарна активність миготливого епітелію буде суттєво порушуватись, внаслідок зміни архітектоніки носової порожнини.
10. Отримані дані свідчать про суттєвий вплив викривлення носової перегородки на подальші зміни в фізіології носової порожнини, уповільнення МЦК, що може призводити до надмірного застою слизу

в носовій порожнині, і, як наслідок, формування синдрому
постназального стікання.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Вивчення клініко-гістологічних особливостей синдрому постназального стікання у пацієнтів з викривленням носової переділлки може стати підґрунтям вивчення етіологічних та патогенетичних аспектів даного синдрому , що, як наслідок призведе до розвитку та удосконалення підходів до лікування.
2. Для діагностики пацієнтів з викривленням носової переділлки слід застосовувати всі необхідні стандартні методи, а саме: ретельний збір анамнезу захворювання та анамнезу життя, збір скарг хворого, ендоскопічне дослідження порожнини носа, комп'ютерну томографію носа та приносних пазух для докладного з'ясування причин виникнення і особливостей перебігу даного стану.
3. Проведення анкетування за шкалою SNOT-22 додатково до основних методів діагностики для пацієнтів з викривленням носової переділлки дає змогу ретельніше оцінити скарги пацієнта та підвищити ефективність оцінки динаміки лікувального процесу.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Airway Clearance and Mucoactive Therapies. Muñoz Castro G, Balañá Corberó A. *Semin Respir Crit Care Med*. 2021 Aug;42(4):616-622. doi: 10.1055/s-0041-1730922. Epub 2021 Jul 14. PMID: 34261185
2. Antunes MB, Cohen NA. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2007 Feb;7(1):5-10. doi: 10.1097/ACI.0b013e3280114eef. PMID: 17218804
3. Atsal G, et al. The Relationship Between Degree of Nasal Septum Deviation With Sinonasal Structures and Variations. *J Craniofac Surg*. 2022. PMID: 34690315
4. Ballanti F, et al. Is there a correlation between nasalseptum deviation and maxillary transversal deficiency? A retrospective study on prepubertal subjects. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2016. PMID: 26968064
5. Ben Salem D., Duvillard C, ASSOLIS D., Ballester M., Krause D., Ricolfi F. Imaging of nasopharyngeal cysts and bursae // *Eur. Radiol*. - 2006.-№ 16(10).- P.2249-2258.
6. Berkiten G, et al. Effect of Deviated Nasal Septum Type on Nasal Mucociliary Clearance, Olfactory Function, Quality of Life, and Efficiency of Nasal Surgery. *J Craniofac Surg*. 2016. PMID: 27300450
7. Biurrun O., Olmo A., Barcclo X. Thornwaldt's cyst. The experience of a decade // *An Otorrinolaringol Ibero Am* - 1992. - Vol.19(2). - P.179-189
8. Borum P. Functional anatomy and physiology of the nose. *Ear Nose Throat J*. 1992. PMID: 1576974 Review. No abstract available
9. Chilvers M.A., Rutman A., O'Callaghan C. Functional analysis of cilia and ciliated epithelial ultrastructure in healthy children and young adults. *Thorax* 2003; 58: 4: 333—338.
10. Cho GS, et al. Correlation of nasal obstruction with nasal cross-sectional area measured by computed tomography in patients with nasal septal deviation. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2012. PMID: 22606927
11. Chong V.F., Fan Y.F. Radiology of the nasopharynx: pictorial essay // *Australas Radiol*. - 2000. - Vol.44(1).- P.5-13

12. Cohen N.A., Zhang S., Sharp D.B. Cigarette smoke condensate inhibits transepithelial chloride transport and ciliary beat frequency. *Laryngoscope* 2009; 119: 11: 2269—2274.
13. Cole P, Chaban R, Naito K, Oprysk D. The obstructive nasal septum: effect of stimulated deviations on nasal airflow. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1988; 114:410–412.
14. Deborah S, Prathibha KM. Measurement of nasal mucociliary clearance. *Clin Res Pulmonol* 2014;2; 2014–19
15. Dobell H. On winter cough, catarrh, bronchitis //Appendix. *Post Nasal Catarrh* - 1st ed. London, 1866. -P . 172-174
16. East C. Preservation Rhinoplasty and the Crooked Nose. *Facial Plast Surg Clin North Am.* 2021. PMID: 33220837 Review
17. Eccles R. Pathophysiology of nasal symptoms // *Am. J Rhinol.* — 2000.-Vol.14.-C.335-338.
18. Elahi MM, Frenkiel S, Fageeh N. Paraseptal structural changes and chronic sinus disease in relation to the deviated septum. *J Otolaryngol.* 1997;26:236-240.
19. Elwany S, Salam Sa, Soliman A., Medanni A., Talaat E. The septal body revisited. *J Laryngol Otol* 123: 2009; 303-308. <https://doi.org/10.1017/S0022215108003526>
20. Eren SB, et al. Objective and subjective evaluation of operation success in patients with nasal septal deviation based on septum type. *Am J Rhinol Allergy.* 2014. PMID: 25197909
21. Ferkol TW, Leigh MW Ciliopathies: the central role of cilia in a spectrum of pediatric disorders. *J Pediatr* 160: 2012; 366-371. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.11.024>
22. Forer M., Ananda S. The management of postnasal drip // *Aust Fam? : Physician.* 1999.-Vol.28.-C.223-228
23. Forgacs P. The functional basis of pulmonary sounds // *Chest.* — 1978.-Vol.73.-P.399.

24. Foster A, et al. Variation in the Developmental and Morphological Interaction Between the Nasal Septum and Facial Skeleton. *Anat Rec (Hoboken)*. 2016. PMID: 26940849 Free article
25. Frank J. *De Curandis Hominum Morbis Epitome*. Mannheimii. 1794. -C. 124-125
26. Garcia GJ, et al. Septal deviation and nasal resistance: an investigation using virtual surgery and computational fluid dynamics. *Am J Rhinol Allergy*. 2010. PMID: 20109325
27. Goergen MJ, et al. Morphological interaction between the nasal septum and nasofacial skeleton during human ontogeny. *J Anat*. 2017. PMID: 28220482 Free PMC article.
28. Guyuron B, et al. Caudal nasal deviation. *Plast Reconstr Surg*. 2003. PMID: 12794495
29. Haack J, et al. Caudal septal deviation. *Otolaryngol Clin North Am*. 2009. PMID: 19486740 Review
30. Haase F.R., Noguera J.T. A common cause of post nasal drip !!! *J Med SocNJ* . - 1962.-Vol.59.-P.136-138
31. Harkema JR, Carey SA, Wagner JG, Dintzis SM, Liggitt D : Nose, sinus, pharynx, and larynx. In: *Comparative Anatomy and Histology*. PM TREUTING, SM DINTZIS (eds). Academic Press, 2012; 71-94. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-381361-9.00006-8>
32. Hartman C, et al. Nasal Septal Deviation and Facial Skeletal Asymmetries. *Anat Rec (Hoboken)*. 2016. PMID: 26677010 Free article
33. Ikushima I., Korogi Y., Makita O. MR imaging of Tornwaldt's cysts // *Am J Roentgenol*, - 1999. - Vol. 1 72(6). -P . 1663-1665.
34. Influence of Deviated Nasal Septum on Nasal Epithelium : An Analysis Lakshit Kumar, Basavaraj P., Belaldavar, Hema Bannur, *Head and Neck Pathol*, Received: 3 March 2017 / Accepted: 29 April 2017 © Springer Science+Business Media New York 2017

35. Irwin R.S., Boulet L.P., Cloulier M.M., et al. Managing cough as a defense mechanism and as a symptom: a consensus panel report of the American College of Chest Physicians // *Chest*- 1998. - Vol.114. .• -P.133-181.
36. Irwin R.S., Boulet L.P., Cloulier M.M., et al. Managing cough as a defense mechanism and as a symptom: a consensus panel report of the American College of Chest Physicians // *Chest*- 1998. - Vol.114. .• -P.133-181.
37. Jackson A.D. Airway goblet-cell mucus secretion // *Pharmacol. Sci.* — 2001- Vol.22.-P.39-45.
38. Janovic N, et al. Relationship between nasal septum morphology and nasal obstruction symptom severity: computed tomography study. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2022. PMID: 33132090
39. Jia H, et al. Scanning electron microscope of the human nasal septum. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.* 2022. PMID: 35483681. Chinese.
40. Jiang M, et al. Analysis of Nasal Septal Deviation in Cleft Palate and/or Alveolus Patients Using Cone-Beam Computed Tomography. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014. PMID: 24740983
41. Jones N. The nose and paranasal sinuses physiology and anatomy. *Adv Drug Deliv Rev.* 2001. PMID: 11516776 Review.
42. Kapusuz Gencer Z, et al. The effect of nasal septal deviation on maxillary sinus volumes and development of maxillary sinusitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2013. PMID: 23512432
43. Karakurt SE, et al. Is Nasal Septum Deviation Severity a Significant Factor on Voice in Patients Undergoing Septoplasty? *J Coll Physicians Surg Pak.* 2020. PMID: 32169138
44. Kato, Kosuke, Erik P. Lillehoj, Wenju Lu, and Kwang Chul Kim. 2017. "MUC1: The First Respiratory Mucin with an Anti-Inflammatory Function" *Journal of Clinical Medicine* 6, no. 12: 110. <https://doi.org/10.3390/jcm6120110>

45. Kim J, et al. Clinical significance of the sphenoidal process of the cartilaginous nasalseptum: A preliminary morphological evaluation. *Clin Anat.* 2010. PMID: 20169615
46. Kujundzic, M., Babarovic, E., Petkovic, M., Pavlovic-Ruzic, I., Coklo, M., & Zamolo, G. Mometasone furoate and nasal vascularisation in allergic patients. *Collegium antropologicum*, 2013; 37(1), 127-130
47. Kumar L, et al. Influence of Deviated Nasal Septum on Nasal Epithelium: An Analysis. *Head Neck Pathol.* 2017. PMID: 28474294 Free PMC article
48. Kwok P., Hawke M., Jahn A.V. Tornwaldt's cyst: clinical and radiological aspects // *J Otolaryngol.* - 1987. - Vol.16(2). - P.104- 107
49. Lee E, et al. Incidence of re-deviated nasalseptum after septoplasty in adolescent and adult patients. *Acta Otolaryngol.* 2018. PMID: 30016905
50. Lee JW, et al. Correction of caudal septal deviation and deformity using nasal septal bone grafts. *JAMA Facial Plast Surg.* 2013. PMID: 23519339
51. Lee SJ, et al. Deformation of nasal septum during nasal trauma. *Laryngoscope.* 2010. PMID: 20824645
52. Li L, et al. Impact of Varying Types of Nasal Septal Deviation on Nasal Airflow Pattern and Warming Function: A Computational Fluid Dynamics Analysis. *Ear Nose Throat J.* 2021. PMID: 31569977 Free article
53. Lindström I, Suojalehto H, Hannu T, Harju T, Jaakkola MS, Karjalainen J, Karvala K, Kauppi P, Kilpeläinen M, Lindqvist M, Malmberg P, Nieminen EM, Pallasaho P, Purokivi M, Sauni R, Suuronen K, Tuomisto L, Piirilä P. Duodecim. Irritant-induced asthma. 2014;130(20):2061-9. PMID: 25558603 Review.
54. Local mucociliary defence mechanisms. Chilvers MA, O'Callaghan C. *Paediatr Respir Rev.* 2000 Mar;1(1):27-34. doi: 10.1053/prrv.2000.0009. PMID: 16263440
55. Loudon R., Murphy R. Lung sounds // *Am.Rev.Respir.Dis*—1984 — V61.130.- P.663.
56. Lund VJ, et al. European position paper on the anatomical terminology of the internal nose and paranasal sinuses. *Rhinol Suppl.* 2014. PMID: 24720000

57. MacDonald G. Diseases of the nose (2nd ed.).- London: A.P. Watt, 1892.-P.320-321.
58. Mackenzie M. Diseases of the throat and nose.- London: J. & A.Churchill, 1884.- Section VI. Diseases of the naso-pharynx, Chronic catarrh of the nasopharynx.- P.482-493.
59. Mariappan R.G., Dhanalakshmi M, Mathaikutty D.M., Shanmugam R., Shanmugam V.U., Swaminathan B., et al . Clinico-pathological correlation and the effect of septal surgery on nasal mucociliary clearance. 2014; Sch J App Med Sci.; 2:1691–5
60. McGrath M, et al. Review and update on extracorporeal septoplasty. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2019. PMID: 30507685 Review.
61. McLean L., MacCormick J., Robb I., Carpenter B., Pothos M. Cilia ultrastructure in children with Down syndrome // J. Otolaryngol. – 2003. – Vol. 32, №6. – P. 379–383
62. Miller R.H., Sneed W.F. Tornwaldl's bursa // Clin Otolaryngol Allied Sci. - 1985. - Vol. 10(1). - P.21 -25
63. Mlynski G. Surgery of the nasal septum. Facial Plast Surg. 2006.PMID: 17131264
64. Morice A.H. Post-nasal drip syndrome - a symptom to be sniffed at? //Pulm. Pharmacol. Ther. - 2004. - Vol. 17(6). -P.343-345.
65. Most SP, et al. Septoplasty: Basic and Advanced Techniques. Facial Plast Surg Clin North Am. 2017. PMID: 28340647 Review
66. Mucociliary clearance in the airways. Wanner A, Salathé M, O'Riordan TG. Am J Respir Crit Care Med. 1996 Dec;154(6 Pt 1):1868-902. doi: 10.1164/ajrccm.154.6.8970383.PMID: 8970383
67. Mucociliary clearance in the airways. Wanner A, Salathé M, O'Riordan TG. Am J Respir Crit Care Med. 1996 Dec;154(6 Pt 1):1868-902. doi: 10.1164/ajrccm.154.6.8970383.PMID: 8970383

68. Mucociliary clearance: pathophysiological aspects. Munkholm M, Mortensen J. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2014 May;34(3):171-7. doi: 10.1111/cpf.12085. Epub 2013 Sep 30. PMID: 24119105
69. Mucociliary clearance--a critical upper airway host defense mechanism and methods of assessment.
70. Munkholm M, Mortensen J. Mucociliary clearance: pathophysiological aspects. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2014 May;34(3):171-7. doi: 10.1111/cpf.12085. Epub 2013 Sep 30. PMID: 24119105
71. Na'ara S, et al. Endoscopic Septoplasty Versus Traditional Septoplasty for Treating Deviated Nasal Septum: A Prospective, Randomized Controlled Trial. *Ear Nose Throat J*. 2021. PMID: 32339048
72. Nanoparticle Diffusion in Respiratory Mucus Influenced by Mucociliary Clearance: A Review of Mathematical Modeling.
73. Ng CL, et al. Anterior Nasal Spine Relocation for Caudal Septal Deviation: A Case Series and Discussion of Common Scenarios. *Aesthetic Plast Surg*. 2020. PMID: 31820063
74. Nguyen PS, et al. Surgical anatomy of the nose. *Ann Chir Plast Esthet*. 2014. PMID: 25159815 Review. French.
75. Ogle OE, et al. Surgical anatomy of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2012. PMID: 22386856 Review
76. O'Hara J., Jones N.S. "Post-nasal drip syndrome": most patients with purulent nasal secretions do not complain of chronic cough // *J Rhinology*.-2006. - Vol.44(4). -P.270-273.
77. O'Hara J., Jones N.S. The aetiology of chronic cough: a review of current theories for the otorhinolaryngologist // *J Laryngol Otol*. — 2005. -Vol.119(7). -P.507-514
78. Oliver JR, et al. Septal Reconstruction: Simple to Complex. *Facial Plast Surg*. 2023. PMID: 37532118 Review
79. Passali D, Ferri R, Becchini G, Passali GC, Bellussi L. Alterations of nasal mucociliary transport in patients with hypertrophy of the inferior turbinates, deviations

- of the nasal septum and chronic sinusitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 1999; 256:335-337.
80. Patel RG. Nasal Anatomy and Function. *Facial Plast Surg.* 2017. PMID: 28226365
81. Peiro, T., Milara, J., Armengot, M., & Cortijo, J. (2014). Mucin expression and corticosteroid efficacy in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Steroids Hormon Sci S*, 12, 2.
82. Physiology of airway mucus clearance. Rubin BK. *Respir Care.* 2002 Jul;47(7):761-8. PMID: 12088546
83. Plaza Mayor G., Martinez San Millan J., Barbera Duran R., et al. Nasopharyngeal cysts. Report of four cases and literature review // *An Otorrinolaringol Ibero Am.* - 1999. - Vol.26(6). - P.607-619.
84. Pratter M.R, Hingston D.M, Irwin R.S. Diagnosis of bronchial asthma by clinical evaluation: An unreliable method // *Chest*-1983.- Vol.84.-P.42.
85. Pratter M.R. Chronic upper airway cough syndrome secondary to rhinosinus diseases (previously referred to as postnasal drip syndrome): ACCP evidence-based clinical practice guidelines // *Chest.* -2006. -Vol. 179. -P.63-71.
86. Pratter M.R. Chronic upper airway cough syndrome secondary to rhinosinus diseases (previously referred to as postnasal drip syndrome): ACCP evidence-based clinical practice guidelines // *Chest.* -2006. -Vol. 179. -P.63-71.
87. Pratter M.R. Cough and the common cold: ACCP evidence-based clinical practice guidelines // *Chest.* - 2006. -Vol. 172. -P.72-74.
88. Professional Guide to Signs & Symptoms (5th ed.).- Lippincott Williams & Wilkins (LWW): Springfield, 2006.-896p.
89. Rennie KJ, et al. Nasal Airway Obstruction Study (NAIROS): a phase III, open-label, mixed-methods, multicentre randomised controlled trial of septoplasty versus medical management of a septal deviation with nasal obstruction. *Trials.* 2020. PMID: 32054508 Free PMC article

90. Riechelmann H., Brommer C., Hinni M., Martin C. Response of human ciliated respiratory cells to a mixture of menthol, eucalyptus oil and pine needle oil. *Arzneimittelforschung* 1997; 47: 9: 1035—1039
91. Rosemann G., Schaupp Г1. The pathogenesis of the nasopharyngeal bursa (Tomwaldt's disease) // *HNO*, - 1975. - Vol.23(7). - P.207-209.
92. Rudmik L, Hopkins C, Peters A, Smith TL, Schlosser RJ, Soler ZM. Patient-reported outcome measures for adult chronic rhinosinusitis: A systematic review and quality assessment. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Dec;136(6):1532-1540.e2. doi: 10.1016/j.jaci.2015.10.012.
93. Rutland J, Cole PJ. Nasal mucociliary clearance and ciliary beat frequency in cystic fibrosis compared with sinusitis and bronchiectasis. *Thorax* 1981;36:654–658
94. Şahin MM, et al. The Relationship Between Nasal Septal Deviation and Paranasal Pneumatization. *J Craniofac Surg*. 2020. PMID: 32068734
95. Sahin-Yilmaz A, et al. Anatomy and physiology of the upper airway. *Proc Am Thorac Soc*. 2011. PMID: 21364219 Review.
96. Sahin-Yilmaz A., Naclerio R.M.: Anatomy and physiology of the upper airway. *Proc Am Thorac Soc* 8: 2011;31-39, 2011. <https://doi.org/10.1513/pats.201007-050RN>
97. Sanu A., Eccles R. Postnasal drip syndrome. Two-hundred years of controversy between UK and USA // *Rhinology*. - 2008. - Vol.46. - P.86-91.
98. Satir P. How cilia move // *Scientific American*-1974-Vol.231.-P. 45-46.
99. Sears PR, Ostrowski LE. *Methods Mol Biol*. 2024;2725:263-276. doi: 10.1007/978-1-0716-3507-0_17. PMID: 37856031
100. Sedaghat MH, Behnia M, Abouali O.J *Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2023 Jun;36(3):127-143. doi: 10.1089/jamp.2022.0049. Epub 2023 May 15. PMID: 37184652

101. Sengul, S., Kaygusuz, I., Akin, M. M., Yalcin, Ş., Karlidag, T., Keles, E., & Arslan, I. The effect of OK-432 (Picibanil) injection on the histopathology of nasal turbinate. *The Journal of Laryngology & Otology*, 2015; 129(12), 1208-1212.
102. Septoplasty: Basic and Advanced Techniques Sam P Most 1, Shannon F Rudy. *Facial Plast Surg Clin North Am.* 2017 May;25(2):161-169.
103. Serifoglu I, et al. Relationship between the degree and direction of nasal septum deviation and nasal bone morphology. *Head Face Med.* 2017. PMID: 28245851 Free PMC article.
104. Seybold Z.V., Mariassy A.T., Stroh D., Kim C.S., Gazeroglu H., Wanner A. Mucociliary interaction in vitro: effects of physiological and inflammatory stimuli. *J Appl Physiol* 1990; 68: 4: 1421—1426.
105. Shaari J., Palmer J.N., Chiu A.G. Regional analysis of sinonasal ciliary beat frequency. *Am J Rhinol* 2006; 20: 2: 150—154.
106. Shah J, et al. Techniques in Septoplasty: Traditional Versus Endoscopic Approaches. *Otolaryngol Clin North Am.* 2018. PMID: 30025848 Review
107. Signaling Control of Mucociliary Epithelia: Stem Cells, Cell Fates, and the Plasticity of Cell Identity in Development and Disease. Walentek P. *Cells Tissues Organs.* 2022;211(6):736-753. doi: 10.1159/000514579. Epub 2021 Apr 26. PMID: 33902038
108. Sun XZ, et al. Analysis of the character of self-adaptation of nasal structure in patients with nasal septum deviation]. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.* 2008. PMID: 18717310 Chinese.
109. Sykes JM, et al. The importance of the nasal septum in the deviated nose. *Facial Plast Surg.* 2011. PMID: 22028006 Review
110. Teul I, et al. Nasal septum morphology in human fetuses in computed tomography images. *Eur J Med Res.* 2010. PMID: 21147652 Free PMC article
111. Tong YF, et al. Discussion on the micro-plastic operative treatment of nasal-septum deviation combined with crooked nose. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.* 2018. PMID: 29737745 Chinese.

112. Toohill R.J., Mushtag E , Ichman R.H. Otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux. In: T.Sacristan, J.J. Alvarez-Vincent, J. Bardtual et al (eds): Proceedings of XIV World Congress of Otolaryngology, Head and Neck Surgery.—Amsterdam, Berkeley, Milano: Kugler & Ghenn Publications, 1990.— P.3005- 3009.
113. Toskala E, Nuutinen J, Rautiainen M, Torkkeli T. The correlation of mucociliary transport and scanning electron microscopy of nasal mucosa. *Acta Otolaryngol (Stockh)*. 1995;115:61-65.
114. Van Cauwenberge P, et al. Anatomy and physiology of the nose and the paranasal sinuses. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2004. PMID: 15062424
Review
115. Van Egmond, et al. Septoplasty for nasal obstruction due to a deviated nasal septum in adults: a systematic review. *Rhinology*. 2018. PMID: 29656301
Review
116. Voynow JA, Selby DM, Rose MC. Mucin gene expression (MUC1, MUC2, and MUC5/5AC) in nasal epithelial cells of cystic fibrosis, allergic rhinitis, and normal individuals. *Lung*. 1998;176(5):345-54. doi: 10.1007/pl00007616. PMID: 9685530.
117. Vuyk HD. Review of practical guidelines for correction of the deviated, asymmetric nose. *Rhinology*. 2000. PMID: 10953845
Review.
118. Wanzeler AMV, et al. Anatomical relation between nasal septum deviation and oropharynx volume in different facial patterns evaluated through cone beam computed tomography. *Oral Maxillofac Surg*. 2017. PMID: 28735346
119. Weidauer H., Spennberg H. A contribution to Tornwaldt's disease // *Laryngol Rhinol Otol (Stuttg)*.- 1981. - Vol.60(10). - P.550-552.
120. Whitsett JA. Airway Epithelial Differentiation and Mucociliary Clearance. *Ann Am Thorac Soc*. 2018 Nov;15 (Suppl 3):S143-S148. doi: 10.1513/AnnalsATS.201802-128AW. PMID: 30431340
121. Wu D, Xiang Y. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2023 Feb 28;48(2):275-284. doi: 10.11817/j.issn.1672-7347.2023.220372. PMID: 36999475

122. Wu L, et al. Measurement of nasal septum area in 128 Chinese patients with nasal septum deviation. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2022. PMID: 35822364 Free PMC article. Chinese.
123. Xiong G, et al. The application of nasal CT scan in evaluating the function of nasal ventilation in patients with deviation of nasal septum. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2013. PMID: 23986999 Chinese
124. Xiong, G., Xie, X., Wang, Q., Zhang, Y., Ge, Y., Lin, W., & Li, M. Immune cell infiltration and related core genes expression characteristics in eosinophilic and non eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2020; 20(6), 1-1.
125. Yang, Q., Li C., Wang, W., Zheng, R., Huang, X., Deng, H., ... & Wang, D. Infiltration pattern of gammadelta T cells and its association with local inflammatory response in the nasal mucosa of patients with allergic rhinitis. In *International forum of allergy & rhinology* 2019; Vol. 9, No. 11, pp. 1318-1326.
126. Zhang, N., Van Crombruggen, K., Gevaert, E., & Bachert, C. (2016). Barrier function of the nasal mucosa in health and type - 2 biased airway diseases. *Allergy*, 71(3), 295-307.
127. Заболотний Д. І., Мітін Ю. В. Оториноларингологія : підручник - 3- те вид., випр. - К. : Медицина, 2017. - 472 с.
128. Куца С.О. КПКТ – РАДІОЛОГІЧНА АНАТОМІЯ ПОРОЖНИНИ НОСА ТА ПРИНОСОВИХ ПАЗУХ «Art of Medicine» DOI: 10.21802/artm.2022.1.21.44
129. Лайко А.А., Косаковський А.Л., Заболотна Д.Д. Дитяча оториноларингологія: Національний підручник – К.: Логос, 2013. – 576 с.
130. Мітін Ю.В. Оториноларингологія (лекції). - Київ. - Фарм Арт. - 2000.
131. Науменко О.М., Васильєв В.М., Деева Ю.В., Безшапочний С.Б. Невідкладна допомога в оториноларингології : навчальний посібник для лікарів-інтернів та лікарів-слухачів закладів післядипломної освіти / - К.: ВСВ Медицина, 2017.

132. Оториноларингологія/ За ред. Д.І. Заболотного Ю.В. Мітіна, В.Д. Драгомирецького – К:Здоров'я, 1999 – С.177-201.

Додаток А

Список публікацій здобувача

Наукові праці в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

4. N. V. Babchenko, O. M. Grabovyi, Y. V. Dieieva, S. E. Konovalov “HISTOLOGICAL PECULIARITIES OF NASAL CAVITY MUCOSA IN PATIENTS WITH DEVIATED NASAL SEPTUM AND POSTNASAL DRIP SYNDROME” «World of Medicine and Biology» №2(84), 2023 year, 034-039 pages, index UDK 616.211-008.811 DOI: [10.26724/2079-8334-2023-2-84-34-39](https://doi.org/10.26724/2079-8334-2023-2-84-34-39) (Web of science)
5. Natalia V. Babchenko “THE CONDITION OF “MUCOCILIARY CLEARANCE IN PATIENTS WITH NASAL SEPTUM DEVIATION AND POSTNASAL DRIP SYNDROME” « Clinical and Preventive Medicine», UDC 616.211-008.811 DOI: [https://doi.org/10.31612/2616-4868.4\(26\).2023.08](https://doi.org/10.31612/2616-4868.4(26).2023.08) (Scopus)
6. Natalia V. Babchenko, Julia V Deyeva, Serhii E. Konovalov, Oleksiy V. Motailo “Indicators of MUC 5AC and MUC 1 Mucopolysaccharide Expression in the Nasal Mucosa of Patients with Postnasal Drip Syndrome and Nasal Septum Deviation” « Clinical and Preventive Medicine », DOI: <https://doi.org/10.31612/2616-4868.2.2024.06> (Scopus)

Наукові праці які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

6. Бабченко Н.В. Клініко-гістологічна характеристика синдрому постназального стікання у пацієнтів з викривленням носової переділочки. Український науковий медичний молодіжний журнал. 2022;2 (130): 37.

7. Бабченко Н.В., Деєва Ю.В., Коновалов С.Е., Мотайло О.В. «Роль MUC 1 та MUC 5AC в надлишковій продукції назального секрету, як фактор

виникнення синдрому постназального стікання у пацієнтів з викривленням носової переділки» Український науково-медичний молодіжний журнал : спецвип. №1 "Спеціальні питання діагностики та лікування захворювань лор-органів, краніофасціальної ділянки та органу зору", XV Науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю, 21 квітня 2023 р С.70-71

8. Бабченко Н.В. «Стан мукоциліарного кліренсу у пацієнтів з викривленням носової переділки та синдромом постназального стікання» V Україно-Польський конгрес «Іноваційні технології в отоларингології». Ukrainian scientific medical youth journal, Supplement № 1 (137) 2023, 70.

9. Бабченко Н.В., Дєєва Ю.В., Коновалов С.Е. «Клініко-гістологічна характеристика синдрому постназального стікання у пацієнтів з викривленням носової переділки» доповідь на 30 Міжнародній медичній виставці «Public health» 06.10.2021

10. Бабченко Н.В., Дєєва Ю.В., Коновалов С.Е. «Клініко-гістологічна характеристика синдрому постназального стікання у пацієнтів з викривленням носової переділки» доповідь на Сателітому симпозіумі « Спеціальні питання діагностики та лікування захворювань ЛОР-органів, краніофасціальної ділянки та органа зору» 10.06. 2022