

УДК 616.211-002.2-053.2:576.8.094.7:612.72
<https://doi.org/10.18692/1810-4800-2022-1-8-18>

Взаимосвязь между нарушениями цилиарного аппарата эпителия слизистой оболочки носа и тяжестью синоназальной патологии у детей с хроническим риносинуситом

С. И. Алексеенко^{1,2,3}, В. В. Дворянчиков¹, С. А. Артюшкин², С. В. Барашкова³, И. А. Аникин^{1,3}, В. С. Исаченко⁴

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи, Санкт-Петербург, 190013, Россия

² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, 191015, Россия

³ Детский городской многопрофильный клинический центр высоких медицинских технологий им. К. А. Раухфуса, Санкт-Петербург, 193036, Россия

⁴ Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова, Санкт-Петербург, 194044, Россия

Relationship between disorders of ciliary apparatus of epithelium of nasal mucosa and severity of sinonasal pathology in children with chronic rhinosinusitis

S. I. Alekseenko^{1,2,3}, V. V. Dvoryanichikov¹, S. A. Artyushkin², S. V. Barashkova³, I. A. Anikin^{1,3}, V. S. Isachenko⁴

¹ Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech, Saint Petersburg, 190013, Russia

² Mechnikov Northwest State Medical University, Saint Petersburg, 191015, Russia

³ Rauchfuss Children's Municipal Multidisciplinary Clinical Center for High Medical Technologies, Saint Petersburg, 193036, Russia

⁴ Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, 194044, Russia

Целью настоящего исследования явилось изучение взаимосвязи между нарушениями цилиарного аппарата эпителия слизистой оболочки носа и тяжестью синоназальной патологии у детей с хроническим риносинуситом. В ходе настоящей работы проведено обследование 186 детей в возрасте от 6 до 17 лет с диагнозом хронический риносинусит. Выраженность синоназальной патологии оценивалась по результатам компьютерной томографии в соответствии со шкалой Lund-Mаскау. Методом видеоцитоморфометрии определены такие параметры, как: доля клеток с подвижными цилиями (%), выживаемость клеток (мин), частота биения цилий (ЧБЦ) (Гц), длина цилий (мкм). В соответствии с распределением данных наименьшие значения исследуемых показателей (Q1) расцениваются как выраженные нарушения, тогда как наибольшие значения (Q4) соответствуют незначительным нарушениям. Также установлено, что дети с умеренным и слабым снижением доли клеток с подвижными цилиями, а также ЧБЦ характеризовались на 17 и 25%, а также на 25 и 37% меньшей оценкой по шкале Lund-Mаскау по сравнению с пациентами с выраженными нарушениями данных параметров, соответственно. Выраженное снижение выживаемости клеток и длины цилий также было ассоциировано с достоверным 25%-ным

повышением суммарной оценки по шкале Lund–Mackay относительно пациентов с меньшей выраженностью нарушений цилиарного аппарата. Градация на основе двух параметров, ЧБЦ и длины цилий приводила к еще более выраженным различиям между группами в суммарной оценке по шкале Lund–Mackay. Полученные данные, с одной стороны, подтверждают роль нарушений мукоцилиарного аппарата в патогенезе ХРС и его прогрессии, тогда как с другой, расширяют арсенал средств диагностики и прогнозирования тяжести ХРС у детей.

Ключевые слова: частота биения цилий, выживаемость клеток, видеоцитоморфометрия, прогнозирование, компьютерная томография.

Для цитирования: Алексеенко С. И., Дворянчиков В. В., Артюшкин С. А., Барашкова С. В., Аникин И. А., Исаченко В. С. Взаимосвязь между нарушениями цилиарного аппарата эпителия слизистой оболочки носа и тяжестью синоназальной патологии у детей с хроническим риносинуситом. *Российская оториноларингология*. 2022;21(1):8–18. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2022-1-8-18>

The aim of this study was to study the relationship between disorders of the ciliary apparatus of the epithelium of the nasal mucosa and the severity of sinonasal pathology in children with chronic rhinosinusitis. 186 children aged 6 to 17 years with a diagnosis of chronic rhinosinusitis were examined. The severity of sinonasal pathology was assessed by the results of computed tomography in accordance with the Lund–Mackay scale. By the method of videocyto-morphometry, such parameters: the proportion of cells with mobile cilia (%), cell survival (min), the beat rate of cilia (BCC) (Hz), the length of cilia (microns) were determined. According to the distribution of data, the lowest values of the studied indicators (Q1) are regarded as pronounced violations, while the highest values (Q4) correspond to minor violations. Children with moderate and mild decrease in the proportion of cells with mobile cilia, as well as BCC, were characterized by 17 and 25%, as well as 25 and 37% lower score on the Lund-Mackay scale compared with patients with severe violations of these parameters, respectively. A marked decrease in cell survival and cilia length was also associated with a significant 25% increase in the total score on the Lund–Mackay scale relative to patients with lower severity of ciliary disorders. The gradation based on two parameters, the BCC and the length of the cilia, led to even more pronounced differences between the groups in the total assessment on the Lund–Mackay scale. The data obtained, on the one hand, confirm the role of disorders of the mucociliary apparatus in the pathogenesis of CRS and its progression, while on the other, expand the arsenal of diagnostic tools and predicting the severity of CRS in children.

Keywords: cilia beat rate, cell survival, videocyto-morphometry, prediction, computed tomography.

For citation: Alekseenko S. I., Dvoryanchikov V. V., Artyushkin S. A., Barashkova S. V., Anikin I. A., Isachenko V. S. Relationship between disorders of ciliary apparatus of epithelium of nasal mucosa and severity of sinonasal pathology in children with chronic rhinosinusitis. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2022;21(1):8-18. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2022-1-8-18>

Введение

Хронический риносинусит (ХРС) является хроническим воспалительным заболеванием носа и околоносовых пазух, затрагивающим порядка 2% детского населения [1]. Наряду с воспалением значительную роль в патогенезе ХРС играют нарушения мукоцилиарного транспорта (МЦТ) [2]. Последний, обеспечиваемый цилиарным аппаратом слизистой оболочки носа и секрецией слизи бокаловидными клетками, является одним из механизмов неспецифического иммунитета, направленного на элиминацию патогенов из верхних дыхательных путей [3]. В этой связи рядом авторов высказывается предположение, что градация пациентов на основе данных о МЦТ способствует разработке эффективных тактик лечения [4]. Первые указания на взаимосвязь между нарушением МЦТ и тяжестью ХРС появились более 30 лет назад [5]. Однако до настоящего времени большинство исследований, в том числе у детей [6], основываются на оценке МЦТ по длительности сахаринового теста, что имеет существенные ограничения, в частности отсут-

Introduction

Chronic rhinosinusitis (CRS) is a chronic inflammatory disease of the nose and paranasal sinuses affecting about 2% of the pediatric population [1]. Along with inflammation, disorders of mucociliary transport (MCT) play a significant role in the pathogenesis of CRS [2]. The latter, provided by the ciliary apparatus of the nasal mucosa and secretion of mucus by goblet cells, is one of the mechanisms of nonspecific immunity aimed at eliminating pathogens from the upper respiratory tract [3]. In this regard, a number of authors suggest that the gradation of patients based on MCT data contributes to the development of effective treatment tactics [4]. The first indications of a relationship between MCT disorders and the severity of CRS appeared more than 30 years ago [5]. However, to date, most studies, including those in children [6], are based on the assessment of MCT by the duration of the saccharin test, which has significant limitations, in particular, the lack of standardization and subjectivity of perception [7, 8].

ствие стандартизации и субъективность восприятия [7, 8].

В отличие от сахаринового теста видеоморфометрия позволяет дать объективную характеристику активности цилиарного аппарата, оценивая непосредственно характер биения цилий, а также морфологию клеток эпителия слизистой оболочки носа [9]. В то же время возможность использования данного метода для оценки и (или) прогнозирования тяжести ХРС изучена недостаточно.

Цель исследования

Изучение взаимосвязи между нарушениями цилиарного аппарата эпителия слизистой оболочки носа и тяжестью синоназальной патологии у детей с хроническим риносинуситом.

Материалы и методы

Протокол настоящего исследования рассмотрен и одобрен на заседании локального этического комитета Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) в соответствии с этическими стандартами и нормами Хельсинкской декларации (1964) и ее последующих поправок (2013). Получено информированное согласие родителей или законных опекунов на участие пациентов в исследовании.

В ходе настоящей работы в изучаемую когорту было включено 186 детей в возрасте от 6 до 17 лет с диагнозом хронический риносинусит, проходивших лечение на базе Детского городского многопрофильного клинического центра высоких медицинских технологий им. К. А. Раухфуса (Санкт-Петербург, Россия). Обследование выполнялось непосредственно перед проведением эндоскопических риносинусохирургических вмешательств.

Всем пациентам проводилась компьютерная томография на сканнере Somatom Emotion (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany) с последующей оценкой рентгенологических признаков синоназальной патологии по шкале Lund-Mackay [10].

В целях объективной оценки активности цилиарного аппарата применен метод видеоморфометрии. Образцы слизистой оболочки носа были получены посредством браш-биопсии (патент № 178267 от 25.07.2017) из средней носовой раковины без предварительной анестезии. Биоптаты клеточных слоев смывались с щетки с помощью 0,5 мл стерильного изотонического раствора натрия хлорида, нагретого до температуры тела. 50 мкл клеточной суспензии помещали на предметное стекло для микроскопирования на Nikon Eclipse E200 microscope (Nikon, Japan) с последующей регистрацией пяти видеофайлов с частотой записи 70–100 fps кадров в секунду посред-

Unlike the saccharin test, video cytomorphometry makes it possible to give an objective characterization of the activity of the ciliary apparatus, directly evaluating the nature of the ciliary beating as well as the morphology of nasal epithelium cells [9]. At the same time, the possibility of using this method to assess and/or predict the severity of CRS has not been studied enough.

Objectives

Study of the relationship between disorders of the ciliary apparatus of the epithelium of the nasal mucosa and the severity of sinonasal pathology in children with chronic rhinosinusitis

Materials and methods

The protocol of this study was reviewed and approved at a meeting of the local ethical committee of the Mechnikov North-Western State Medical University (Saint Petersburg, Russia) in accordance with the ethical standards and norms of the Declaration of Helsinki (1964) and its subsequent amendments (2013). Informed consent was obtained from parents or legal guardians for the participation of patients in the study.

In the course of this work, the study cohort included 186 children aged 6 to 17 with a diagnosis of chronic rhinosinusitis who were treated at the Children's Municipal Multi-Specialty Clinical Center for High Medical Technologies (Saint Petersburg, Russia). The examination was performed immediately before endoscopic rhinosinus surgery.

All patients underwent computed tomography using a Somatom Emotion scanner (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany) followed by assessment of radiographic signs of sinonasal pathology using the Lund-Mackay score [10].

To objectively assess the activity of the ciliary apparatus, the method of video cytomorphometry was used. Samples of the nasal mucosa were obtained by brush biopsy (patent No. 178267 dated July 25, 2017) from the middle turbinate without prior anesthesia. Biopsy samples of cell layers were washed off the brush with 0.5 mL of sterile isotonic saline heated to body temperature. 50 µL of the cell suspension was placed on a glass slide for microscopy using a Nikon Eclipse E200 microscope (Nikon, Japan) followed by the recording of five video files at a recording rate of 70–100 fps using a Basler high-speed camera (Basler AG, Germany). Morphometric analysis of the obtained results was carried out using

ством высокоскоростной камеры Basler (Basler AG, Germany). Морфометрический анализ полученных результатов осуществлялся посредством программного обеспечения MMC Multimeter software (MMCSOFT, Russia). Оставшийся после нативного исследования образец полученной суспензии наносили на предметное стекло с помощью цитоцентрифуги Cyto-Tek (Sakura, Tokyo, Japan) с последующей окраской гематоксилином Гарриса по Папаниколау и эозин-метиленовым синим по Май-Грюнвальду. В ходе видеоморфометрии регистрировались такие параметры, как: доля клеток с подвижными цилиями (%), выживаемость клеток (мин), частота биения цилий (ЧБИ) (Гц), длина цилий (мкм).

Статистический анализ полученных данных осуществлялся с помощью программного пакета Statistica 10.0 (Statsoft, Tulsa, OK, USA). Характер распределения данных оценивался с использованием критерия Шапиро-Уилка. В связи с отсутствием нормального распределения в качестве описательных статистик использованы медиана и соответствующие границы межквартильного размаха. Более того, в соответствии с распределением характеристик состояния цилиарного аппарата по квартилям выделены следующие степени нарушения его показателей: выраженные (< Q1), умеренные (Q2-Q3), слабые (> Q3). Сравнительный анализ суммарных оценок по шкале Lund-Mackay среди отдельных групп проведен с использованием U-критерия Манна-Уитни, тогда как достоверность общей тенденции (p trend) к изменению данного показателя в зависимости от характеристик цилиарного аппарата оценивалась посредством критерия Краскела-Уоллиса. Результаты анализа считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования

В соответствии с распределением данных (табл. 1) наименьшие значения исследуемых показателей (Q1) расцениваются как выраженные

MMC Multimeter software (MMCSOFT, Russia). The sample of the resulting suspension remaining after the native study was applied to a glass slide using a Cyto-Tek cytocentrifuge (Sakura, Tokyo, Japan) followed by staining with Harris hematoxylin according to Papanicolaou and eosin methylene blue according to May-Grünwald. During video cytomorphometry, such parameters as the proportion score of cells with motile cilia (%), cell survival (min), ciliary beat frequency (CBF) (Hz), and cilium length (μm) were recorded.

Statistical analysis of the obtained data was carried out using the Statistica 10.0 software package (Statsoft, Tulsa, OK, USA). The nature of data distribution was assessed using the Shapiro-Wilk test. Due to the absence of a normal distribution, the median and the corresponding boundaries of the interquartile range were used as descriptive statistics. Moreover, in accordance with the distribution of the characteristics of the state of the ciliary apparatus by quartiles, the following degrees of disorders of its indices were distinguished: severe (<Q1), moderate (Q2-Q3), mild (>Q3). A comparative analysis of the values of the total scores on the Lund-Mackay score among individual groups was carried out using the Mann-Whitney U test, while the validity of the general trend (p trend) to change this indicator depending on the characteristics of the ciliary apparatus was assessed using the Kruskal-Wallis test. The results of the analysis were considered valid at $p < 0,05$.

Research results

In accordance with the distribution of data (Table 1), the lowest values of the studied parameters (Q1) are regarded as severe disorders in the activity

Таблица 1
 Распределения характеристик цилиарного аппарата слизистой оболочки носа у обследуемых детей с хроническим риносинуситом

Table 1
 Distribution of characteristics of the ciliary apparatus of the nasal mucosa in the examined children with chronic rhinosinusitis

Параметр	Min	Q1	Q2	Q3	Max
Доля клеток с подвижными цилиями, %	0	10	40	80	100
Частота биения цилий, Гц	0	0	7,57	8,92	15,57
Выживаемость клеток, мин	0	12	25	30	40
Длина цилий, мкм	0	4,33	5,91	6,53	8,87

Примечание. Данные представлены в виде минимальных (Min) и максимальных (Max) значений, а также границ квартильных интервалов; Q1 – медиана.

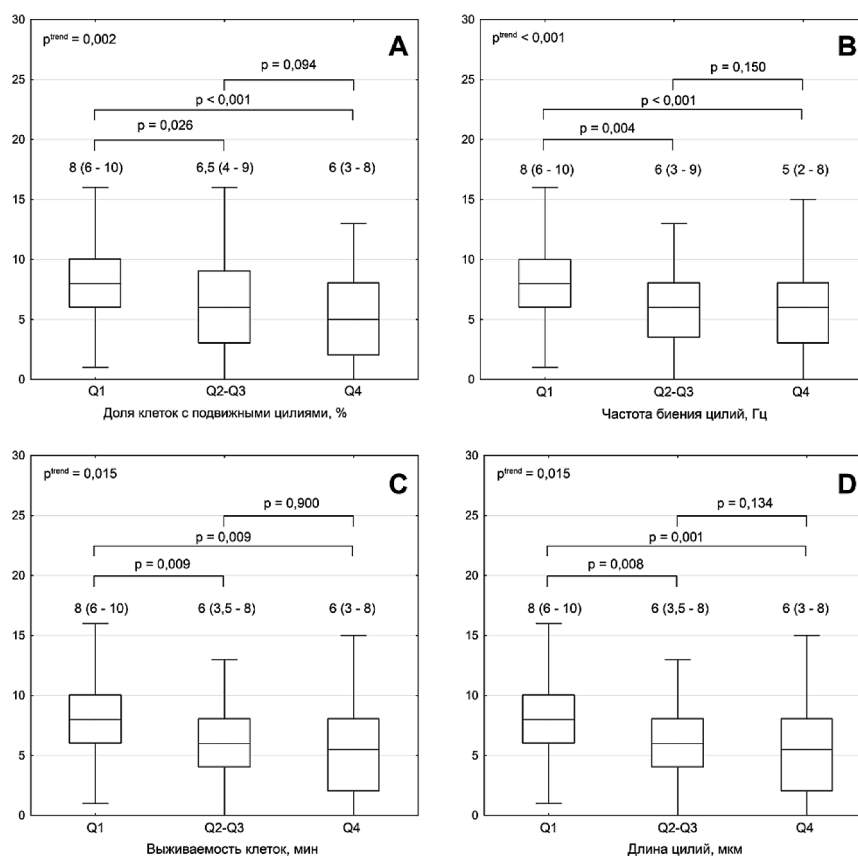


Рис. 1. Суммарная оценка рентгенологических признаков синоназальной патологии по шкале Lund–Mackay в зависимости от выраженности нарушений показателей активности ресничного аппарата эпителия слизистой оболочки носа. Данные представлены в виде медианы и соответствующих границ межквартильного интервала

Fig. 1. Summary assessment of radiological signs of sinonasal pathology on the Lund–Mackay scale, depending on the severity of violations of the activity indicators of the ciliary apparatus of the epithelium of the nasal mucosa. The data are presented in the form of a median and the corresponding boundaries of the interquartile interval

нарушения активности ресничного аппарата, тогда как наибольшие (Q4) соответствуют незначительным нарушениям. Так, слабые нарушения (Q4) количества клеток с подвижными ресничками, ЧБЦ, выживаемости клеток, а также длины ресничек характеризуются следующими диапазонами: 80–100%, 8,92–15,57 Гц, 30–40 мин, а также 6,53–8,87 мкм, соответственно. Об умеренных нарушениях (Q2–Q3) ресничной активности свидетельствуют такие значения доли клеток с подвижными ресничками, как: ЧБЦ, выживаемости клеток и длины ресничек – 10–80%, 4,72–8,92 Гц, 12–30 мин и 4,33–6,53 мкм, соответственно. При этом о тяжелых нарушениях (минимальные значения, Q1) ресничного аппарата свидетельствует снижение доли клеток с подвижными ресничками в интервале менее 10%, ЧБЦ до менее чем 4,72 Гц, сокращение времени выживаемости клеток до 0–12 мин, а также длины ресничек менее чем 4,33.

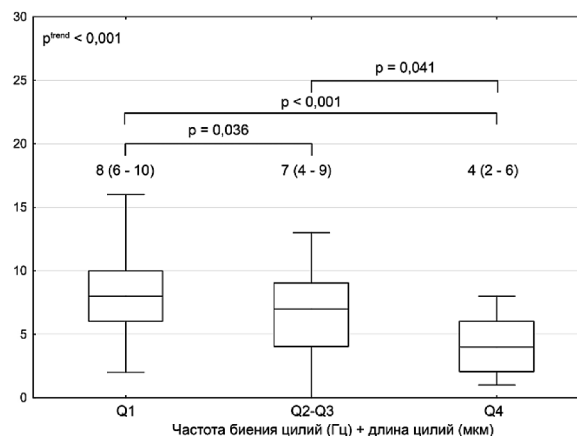
Также установлено, что выраженность нарушений ресничного транспорта у детей тесно связана с рентгенологическими признаками тяжести ХРС. В частности, дети с умеренным и слабым снижением доли клеток с подвижными ресничками (рис. 1, А) характеризовались на 17 и

of the ciliary apparatus, while the highest (Q4) correspond to mild disorders. Thus, mild disorders (Q4) in the number of cells with motile cilia, CBF, cell survival, and cilium length are characterized by the following ranges: 80–100%, 8.92–15.57 Hz, 30–40 min, and 6.53–8.87 μm, respectively. Moderate disorders (Q2–Q3) of ciliary activity are indicated by such values of the proportion score of cells with motile cilia as CBF, cell survival, and cilium length as 10–80%, 4.72–8.92 Hz, 12–30 min, and 4.33–6.53 μm, respectively. At the same time, severe disorders (minimum values, Q1) of the ciliary apparatus are indicated by a decrease in the proportion score of cells with motile cilia in the range of less than 10%, a decrease in CBF to less than 4.72 Hz, a reduction in cell survival time to 0–12 min, and a decrease in the cilium length to less than 4.33 μm.

It was also found that the severity of ciliary transport disorders in children is closely related to radiographic signs of CRS severity. In particular, children with a moderate and mild decrease in the proportion score of cells with motile cilia (Fig. 1, A) were characterized by 17% and 25%

Рис. 2. Изменение суммарной оценки по шкале Lund–Mackay по мере сочетанного увеличения частоты биения и длины цилий у детей с ХРС. Данные представлены в виде медианы и соответствующих границ межквартильного интервала

Fig. 2. The change in the total score on the Lund–Mackay scale as the combined increase in the heart rate and the length of the goals in children with CRS. The data are presented in the form of a median and the corresponding boundaries of the interquartile interval



25% меньшей оценкой по шкале Lund–Mackay по сравнению с пациентами с выраженным снижением количества клеток с подвижными цилиями, соответственно. Более того, стоит также отметить приближающиеся к достоверным 8% различия в суммарной оценке по шкале Lund–Mackay между пациентами с умеренным и выраженным снижением количества клеток с подвижными цилиями. Нарушения процесса биения цилий также были связаны с рентгенологическими маркерами синоназальной патологии (рис. 1, В). В частности, у детей с умеренным (Q2–Q3) и незначительным (Q4) снижением ЧБЦ отмечалось на 25 и 37% достоверно меньшая суммарная оценка по шкале Lund–Mackay. Выраженное снижение выживаемости клеток (рис. 1, С) и длины цилий (рис. 1, D) также было ассоциировано с 25%-ным повышением суммарной оценки рентгенологических признаков синоназальной патологии по сравнению с группами пациентов с умеренным и незначительным снижением данного параметра у детей с ХРС. Важно отметить, что увеличение оценки по шкале Lund–Mackay по мере снижения доли клеток с подвижными цилиями (рис. 1, А), ЧБЦ (рис. 1, В), выживаемости клеток (рис. 1, С) и длины цилий (рис. 1, D) являлось статистически значимым ($p \text{ trend} < 0,05$) во всех случаях.

Учитывая наиболее значимые различия при градации пациентов по характеристикам цилий, на следующем этапе исследования оценивалась информативность комбинации данных параметров (рис. 2). При этом установлено, что пациенты с умеренным и слабым снижением обоих параметров характеризуются достоверно меньшей суммарной оценкой по шкале Lund–Mackay на 12 и 100%, соответственно. Более того, оценка по шкале Lund–Mackay у детей с незначительным нарушением цилиарной функции была на 43% ниже таковой у пациентов с умеренными нарушениями. Тенденция к снижению выраженности рентгенологических признаков синоназальной патологии у детей с ХРС по мере одновременного

lower Lund–Mackay score compared with patients with a severe decrease in the number of cells with motile cilia, respectively. Moreover, it is also worth noting the difference in the Lund–Mackay total score approaching a significant 8% between patients with a moderate and severe decrease in the number of cells with motile cilia. Disorders of the process of ciliary beating were also associated with radiological markers of sinonasal pathology (Fig. 1, C). In particular, children with moderate (Q2–Q3) and mild (Q4) decreases in CBF had 25% and 37% significantly lower total scores on the Lund–Mackay score. A severe decrease in cell survival (Fig. 1, C) and cilium length (Fig. 1, D) was also associated with a 25% increase in the total assessment of radiological signs of sinonasal pathology compared with groups of patients with a moderate and mild decrease in this parameter in children with CRS. It is important to note that an increase in the Lund–Mackay score with a decrease in the proportion score of cells with motile cilia (Fig. 1, A), TBC (Fig. 1, C), cell survival (Fig. 1, C), and cilium length (Fig. 1, D) was statistically significant ($p \text{ trend} < 0.05$) in all cases.

Given the most significant differences in the gradation of patients according to the characteristics of cilia, at the next stage of the study, the information content of the combination of these parameters was evaluated (Fig. 2). At the same time, it was found that patients with a moderate and slight decrease in both parameters are characterized by a significantly lower total score on the Lund–Mackay score by 12% and 100%, respectively. Moreover, the Lund–Mackay score in children with mild ciliary dysfunction was 43% lower than in patients with moderate dysfunction. The trend toward a decrease in the severity of radiological signs of sinonasal pathology in children with CRS with a simultaneous increase

увеличения ЧБЦ и длины цилий также характеризовалась высоким уровнем значимости.

Обсуждение

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о достоверном увеличении суммарной оценки по шкале Lund–Mackay, отражающей выраженность синоназальной патологии на основе данных компьютерной томографии околоносовых пазух, по мере нарушения функционирования цилиарного аппарата эпителия слизистой оболочки носа.

Результаты настоящего исследования согласуются с рядом ранее проведенных работ, свидетельствующих о взаимосвязи нарушений МЦТ и ХРС. Однако в отличие от ранее полученных результатов [6] охарактеризован морфофункциональный субстрат нарушений, которым является цилиарная дисфункция. В ходе ранее опубликованных работ было показано, что ХРС сопровождается нарушением структуры цилий, включающим их отечность, фрагментацию и дезориентацию [11]. Более того, характер нарушений цилиарного аппарата находится в тесной зависимости от клинических характеристик ХРС [12]. Более того, при аллергическом рините нарушение МЦТ может рассматриваться в качестве риска предрасположенности к развитию ХРС [13]. О взаимосвязи между течением ХРС и нарушением МЦТ также свидетельствует улучшение последнего на фоне лечения [14]. Отмечается, что предоперационные характеристики МЦТ тесно связаны с эффективностью эндоскопического хирургического лечения ХРС [15]. Нами также продемонстрировано существенное улучшение состояния цилиарного аппарата слизистой оболочки носа после проведения эндоскопической риносинусохирургической операции (ЭРСХ) у детей с ХРС, а также его взаимосвязь с различными маркерами тяжести заболевания [16]. Снижение активности цилиарного аппарата слизистой оболочки носа при ХРС может являться следствием широкого спектра механизмов, вовлеченных в развитие заболевания. Так, установлено, что нарушение цилиарной функции эпителия при ХРС может являться следствием ингибиторного воздействия метаболитов таких микроорганизмов, как *Pseudomonas aeruginosa* и *Haemophilus influenzae*, приводящим к формированию вторичной цилиарной недостаточности [17]. В то же время влияние бактериальной инфекции на активность цилиарного аппарата слизистой оболочки носа обусловлено не только непосредственным действием микробных метаболитов, но и выраженностью воспалительного процесса. Так, имеются указания на отрицательные эффекты провоспалительных цитокинов в отношении цилиогенеза [18]. В ходе ранее проведенных нами исследований также отмечались

in CBF and cilium length was also characterized by a high level of significance.

Discussion

The results of the study indicate a significant increase in the total score on the Lund–Mackay score, which reflects the severity of sinonasal pathology based on computed tomography findings of the paranasal sinuses, as the functioning of the ciliary apparatus of the epithelium of the nasal mucosa is impaired.

The results of this study are consistent with a number of previous studies that indicate the relationship between disorders of the MCT and CRS. However, unlike previously obtained results [6], the morphofunctional substrate of disorders, which is ciliary dysfunction, has been characterized. In the course of previously published works, it was shown that CRS is accompanied by a disorder of the structure of cilia, including their swelling, fragmentation, and disorientation [11]. Moreover, the nature of disorders of the ciliary apparatus is closely dependent on the clinical characteristics of CRS [12]. Moreover, in allergic rhinitis, impaired MCT can be considered as a risk of predisposition to the development of CRS [13]. The relationship between the course of CRS and impaired MCT is also evidenced by the improvement of the latter during treatment [14]. It is noted that the preoperative characteristics of MCT are closely related to the effectiveness of endoscopic surgical treatment of CRS [15]. We also demonstrated a significant improvement in the state of the ciliary apparatus of the nasal mucosa after endoscopic surgery for rhinosinusitis in children with CRS as well as its relationship with various markers of disease severity [16]. A decrease in the activity of the ciliary apparatus of the nasal mucosa in CRS may be the result of a wide range of mechanisms involved in the development of the disease. Thus, it has been established that the disorder of the ciliary function of the epithelium in CRS may be a consequence of the inhibitory effect of metabolites of such microorganisms as *Pseudomonas aeruginosa* and *Haemophilus influenzae*, leading to the formation of secondary ciliary insufficiency [17]. At the same time, the effect of bacterial infection on the activity of the ciliary apparatus of the nasal mucosa is due not only to the direct action of microbial metabolites but also to the severity of the inflammatory process. Thus, there are indications of the negative effects of proinflammatory cytokines on ciliogenesis [18]. In the course of our previous studies, we also noted more pronounced disorders of ciliary function in patients with acute rhinosinusitis as well as an association between the intensity of neutrophilic infiltration of the nasal mucosa and ciliary dysfunction [19].

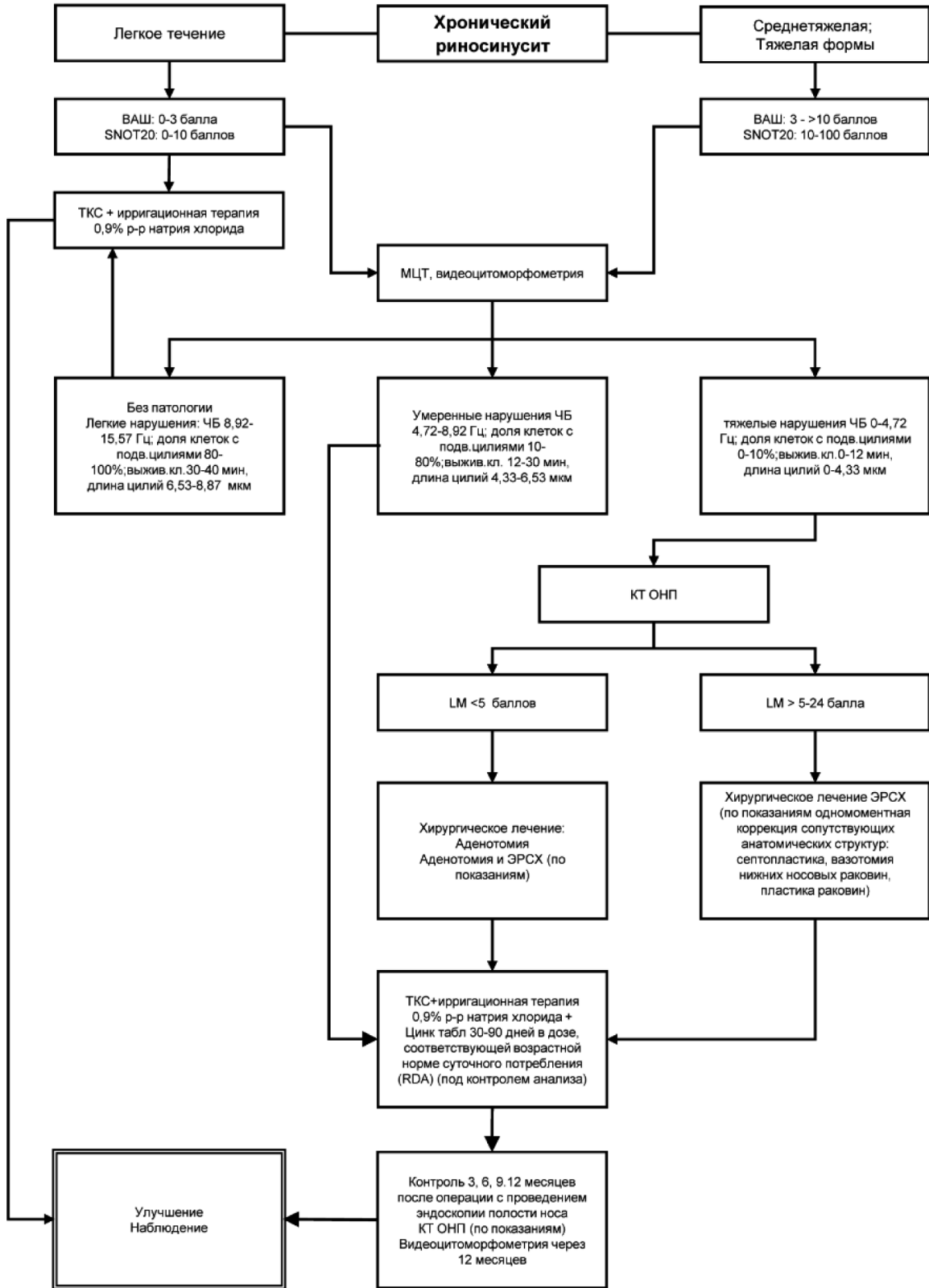


Рис. 3. Блок-схема лечения пациентов с хроническим риносинуситом в соответствии с результатами видеоцитоморфометрии слизистой оболочки носа

Fig. 3. Flow chart of treatment of patients with chronic rhinosinusitis according to the results of video cytomorphometry of the nasal mucosa

более выраженные нарушения цилиарной функции у пациентов с острым риносинуситом, а также ассоциация между интенсивностью нейтрофильной инфильтрации слизистой оболочки носа и цилиарной дисфункцией [19].

Настоящие наблюдения свидетельствуют о прогностической значимости характеристик мукоцилиарного аппарата слизистой оболочки носа. В этой связи предлагается схема интеграции видеоцитоморфометрии в блок-схему диагностики и лечения хронического риносинусита у детей с использованием эндоскопической риносинусохирургии (рис. 3).

В частности, предлагается использование результатов видеоцитоморфометрии в ходе оценки выраженности синоназальной патологии и последующего выбора тактики оперативного лечения пациентов с ХРС. При этом пациенты, характеризующиеся снижением доли клеток с подвижными цилиями ниже 10%, ЧБЦ менее 4,72 Гц, времени выживаемости клеток ниже 12 мин, а также длины цилий менее 4,33 мкм, являются группой риска тяжелого течения хронического риносинусита с высокими оценками по шкале Lund–Mackay, которым требуется оперативное лечение. Последнее, в зависимости от суммарной оценки, может включать аденотомию, аденотомию и ЭРСХ, ЭРСХ, ЭРСХ с одномоментной коррекцией сопутствующих анатомических структур. Учитывая ранее полученные данные об эффективности применения цинка после эндоскопического лечения ХРС у детей [20], в послеоперационном периоде рекомендован пероральный прием цинка в сочетании со стандартными рекомендациями (топические кортикостероиды и ирригационная терапия).

Заключение

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о достоверной взаимосвязи между нарушениями основных показателей цилиарного аппарата эпителия слизистой оболочки носа, таких как доля клеток с подвижными клетками, выживаемость клеток, частота биения и длина цилий, с рентгенологическими маркерами тяжести синоназальной патологии (шкала Lund–Mackay). С одной стороны, данные наблюдения подтверждают роль нарушений мукоцилиарного аппарата в патогенезе ХРС и его прогрессии, тогда как с другой, расширяют арсенал средств диагностики и прогнозирования тяжести ХРС у детей.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

These observations indicate the prognostic significance of the characteristics of the mucociliary apparatus of the nasal mucosa. In this regard, we propose a scheme for integrating video cytomorphometry into the regimen for diagnosing and treating chronic rhinosinusitis in children using endoscopic surgery for rhinosinusitis (Fig. 3).

In particular, it is proposed to use the results of video cytomorphometry in the course of assessing the severity of sinonasal pathology and the subsequent choice of tactics for surgical treatment of patients with CRS. At the same time, patients characterized by a decrease in the proportion score of cells with motile cilia below 10%, CBF less than 4.72 Hz, cell survival time less than 12 min, and cilium length less than 4.33 μm are a risk group for severe chronic rhinosinusitis with high scores for Lund–Mackay score who require surgical treatment. The latter, depending on the total assessment, may include adenotomy and endoscopic surgery for rhinosinusitis with simultaneous correction of associated anatomical structures. Given the previously obtained data on the effectiveness of zinc after endoscopic treatment of CRS in children [20], in the postoperative period, oral zinc administration is recommended in combination with standard recommendations (topical corticosteroids and irrigation therapy).

Conclusion

Thus, the results of the study indicate a significant relationship between disorders of the main indices of the ciliary apparatus of the epithelium of the nasal mucosa, such as the proportion score of cells with motile cells, cell survival, beat frequency, and cilium length, with X-ray markers of the severity of sinonasal pathology (Lund–Mackay score). On the one hand, these observations confirm the role of disorders of the mucociliary apparatus in the pathogenesis of CRS and its progression, while, on the other hand, they expand the arsenal of tools for diagnosing and predicting the severity of CRS in children.

The authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kennedy A. A., Gerber M. E. Burden and health impact of pediatric rhinosinusitis. In: *Pediatric Rhinosinusitis*. Springer, Cham, 2020, 9-15. https://doi.org/10.1007/978-3-030-22891-0_2
2. Baroody F. M. Mucociliary transport in chronic rhinosinusitis. *Clinical allergy and immunology*. 2007;20:103-119.
3. Bustamante-Marin X. M., Ostrowski L. E. Cilia and Mucociliary Clearance. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*. 2017;9(4):a028241. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028241>
4. Kirtsreesakul V., Somjareonwattana P., Ruttanaphol S. The correlation between nasal symptom and mucociliary clearance in allergic rhinitis. *The Laryngoscope*. 2009;119(8):1458-1462. <https://doi.org/10.1002/lary.20146>
5. Stanley P. J., Wilson R., Greenstone M. A., Mackay I. S., Cole P. J. Abnormal nasal mucociliary clearance in patients with rhinitis and its relationship to concomitant chest disease. *British journal of diseases of the chest*. 1985;79(1):77-82. [https://doi.org/10.1016/0007-0971\(85\)90010-5](https://doi.org/10.1016/0007-0971(85)90010-5)
6. Batmaz S. B., Alicura Tokgöz S. Relationship between nasal mucociliary clearance and disease severity in children with allergic rhinitis: A comparative cross-sectional study. *Allergologia et immunopathologia*. 2020;48(2):137-141. <https://doi.org/10.1016/j.aller.2019.06.007>
7. Rodrigues F., Freire A. P., Uzeloto J., Xavier R., Ito J., Rocha M., Calciolari R., Ramos D., Ramos E. Particularities and Clinical Applicability of Saccharin Transit Time Test. *International archives of otorhinolaryngology*. 2019;23(2):229-240. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1676116>
8. Boatsman J. E., Calhoun K. H., Ryan M. W. Relationship between rhinosinusitis symptoms and mucociliary clearance time. *Otolaryngology-head and neck surgery: official journal of Am. Acad. of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2006; 134(3): 491-493. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2005.10.045>
9. Thomas B., Rutman A., O'Callaghan C. Disrupted ciliated epithelium shows slower ciliary beat frequency and increased dyskinesia. *The European respiratory journal*. 2009;34(2):401-404. <https://doi.org/10.1183/09031936.00153308>
10. Hopkins C., Browne J. P., Slack R., Lund V., Brown P. The Lund-Mackay staging system for chronic rhinosinusitis: how is it used and what does it predict? *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2007;137(4):555-561. <https://doi.org/10.1016%2Fj.otohns.2007.02.004>
11. Demarco R. C., Tamashiro E., Rossato M., Ferreira M. D., Valera F. C., Anselmo-Lima W. T. Ciliary ultrastructure in patients with chronic rhinosinusitis and primary ciliary dyskinesia. *European archives of oto-rhino-laryngology*. 2013;270(7):2065-2070. <https://doi.org/10.1007/s00405-012-2342-7>
12. Czerny M. S., Namin A., Gratton M. A., Antisdel J. L. Histopathological and clinical analysis of chronic rhinosinusitis by subtype. *International forum of allergy & rhinology*. 2014;4(6):463-469. <https://doi.org/10.1002/alr.21304>
13. Vlastos I., Athanasopoulos I., Mastronikolis N. S., Panogeorgou T., Margaritis V., Naxakis S., Goumas P. D. Impaired mucociliary clearance in allergic rhinitis patients is related to a predisposition to rhinosinusitis. *Ear, nose, & throat journal*. 2009;88(4):E17-E19.
14. Huang H. M., Cheng J. J., Liu C. M., Lin K. N. Mucosal healing and mucociliary transport change after endoscopic sinus surgery in children with chronic maxillary sinusitis. *Int. journal of pediatric otorhinolaryngology*. 2006;70(8):1361-1367. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2006.01.016>
15. Singh M., Chandra M., Gupta S. C., Sharma D. Role of measurement of nasal mucociliary clearance by saccharine test as a yard stick of success of functional endoscopic sinus surgery. *Indian journal of otolaryngology and head and neck surgery*. 2010;62(3):289-295. <https://doi.org/10.1007/s12070-010-0074-9>
16. Alekseenko S., Karpischenko S., Artyushkin S., Barashkova S., Anikin I. Ciliary function and sinonasal mucosal cytology in pediatric patients with chronic rhinosinusitis during a year after functional endoscopic sinus surgery. *Rhinology*. 2021;59(3):319-327. <https://doi.org/10.4193/Rhin20.642>
17. Gudis D., Zhao K. Q., Cohen N. A. Acquired cilia dysfunction in chronic rhinosinusitis. *American journal of rhinology & allergy*. 2012;26(1):1-6. <https://doi.org/10.2500/ajra.2012.26.3716>
18. Guan W. J., Peng Y., Zi X. X., Tan K. S., He T. T., Zhong N. S., Wang Y. Motile Ciliary Disorders in Chronic Airway Inflammatory Diseases: Critical Target for Interventions. *Current allergy and asthma reports*. 2018;18(9):48. <https://doi.org/10.1007/s11882-018-0802-x>
19. Alekseenko S., Karpischenko S., Barashkova S. Comparative Analysis of Mucociliary Clearance and Mucosal Morphology Using High-Speed Videomicroscopy in Children With Acute and Chronic Rhinosinusitis. *American journal of rhinology & allergy*. 2021;35(5):656-663. <https://doi.org/10.1177/1945892420988804>
20. Алексеев С. И., Скальный А. В., Карпищенко С. А., Артюшкин С. А., Барашкова С. В., Дворянчиков В. В., Аникин И. А., Тиньков А. А. Влияние курсового приёма цинка на эффективность эндоскопического хирургического лечения хронического риносинусита у детей и активность цилиарного аппарата слизистой оболочки носа. *Патогенез*. 2021;19(2):73-82 [Alekseenko S. I., Skalny A. V., Karpischenko S. A., Artyushkin S. A., Barashkova S. V., Dvoryanchikov V. V., Anikin I. A., Tinkov A. A. The impact of zinc supplementation on the outcome of endoscopic sinus surgery and ciliary function of the nasal mucosa in children with chronic rhinosinusitis. *Patogenez*. 2021;19(2): 73-82. (In Russ.)] <https://doi.org/10.25557/2310-0435.2021.02.73-82>

Информация об авторах

✉ Алексеев Светлана Иосифовна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи (190013, Россия, Санкт-Петербург, Бронницкая ул., д. 9); доцент кафедры оториноларингологии, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова (191015, Россия, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 4); заведующая ЛОР-отделением, Детский городской многопрофильный клинический

центр высоких медицинских технологий им. К. А. Пауфуса (193036, Россия, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 8); тел.: 8 (812) 506-06-06, e-mail: svolga-lor@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3377-8711>

Дворянчиков Владимир Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач России, директор, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи (190013, Санкт-Петербург, Бронницкая ул., д. 9); тел: 8 (812) 316-22-56, e-mail: 3162256@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0925-7596>

Артюшкин Сергей Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова (191015, Россия, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 4); e-mail: Sergei.Artyushkin@szgmu.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4482-6157>

Барашкова Светлана Валерьевна – врач патологоанатомического отделения, Детский городской многопрофильный клинический центр высоких медицинских технологий им. К. А. Пауфуса (193036, Россия, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 8); тел.: 8 (812) 506-06-06, e-mail: patanatomdgb19@yandex.ru

Аникин Игорь Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела разработки и внедрения высокотехнологичных методов лечения, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи (190013, Санкт-Петербург, Бронницкая ул., д. 9); тел.: 8 (812) 316-22-56, e-mail: dr-anikin@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2977-2656>

Исаченко Вадим Сергеевич – доктор медицинских наук, доцент, старший научный сотрудник, Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова (190013, Санкт-Петербург, Бронницкая ул., д.9), тел: 8 (812) 316-22-56; e-mail: v.isachenko@niilor.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9090-0413>

Information about authors

✉ **Svetlana I. Alekseenko** – MD Candidate, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech (9, Bronnitskaya str., Saint Petersburg, Russia, 190013); Associate Professor of the Chair of Otorhinology, Mechnikov Northwest State Medical University (41, Kirochnaya str., Saint Petersburg, Russia, 191015); Head of the ENT Department, Rauchfuss Children’s Municipal Multidisciplinary Clinical Center for High Medical Technologies (8, Ligovskij pr., Saint-Petersburg, Russia, 193036); phone: 8 (812) 506-06-06, e-mail: svolga-lor@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3377-8711>

Vladimir V. Dvoryanchikov – MD, Professor, director, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech (9, Bronnitskaya str., Saint Petersburg, Russia, 190013); 8 (812) 316-22-56, e-mail: 3162256@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0925-7596>

Sergei A. Artyushkin – MD, Professor, Head of the Chair of Otorhinology, Mechnikov North-Western State Medical University (41, Kirochnaya str., Saint Petersburg, Russia, 191015); e-mail: Sergei.Artyushkin@szgmu.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4482-6157>

Svetlana V. Barashkova – Doctor of the Pathoanatomical Department, Rauchfuss Children’s Municipal Multidisciplinary Clinical Center for High Medical Technologies (8, Ligovskij pr., Saint-Petersburg, Russia, 193036); e-mail: patanatomdgb19@yandex.ru

Igor’ A. Anikin – MD, Professor, Head of Department of High-Technology Treatment Methodology Development, Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech (9, Bronnitskaya str., Saint Petersburg, Russia, 190013); phone: 8 (812) 316-22-56, e-mail: dr-anikin@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2977-2656>

Vadim S. Isachenko – MD, Associate Professor, Kirov Military Medical Academy (6, st. Academician Lebedev, Saint Petersburg, Russia, 194044); e-mail: v.isachenko@niilor.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9090-0413>