



RĪGAS STRADIŅA
UNIVERSITĀTE

Gunta Sumeraga

NEIROHUMORĀLĀS INERVĀCIJAS
UN NEIROGĒNĀ IEKAISUMA LOMA
DEGUNA UN AIZDEGUNES ĢLOTĀDĀ
PACIENTIEM AR IZOLĒTU
AIZDEGUNES TECĒŠANAS SINDROMU

Promocijas darbs
medicīnas doktora zinātniskā grāda iegūšanai

Specialitāte – otorinolaringoloģija

Darba zinātniskās vadītājas:
Dr. med., Dr. habil. med. profesore **Māra Pilmane,**
Dr. med. asociētā profesore **Ligija Ķīse**

Rīga, 2017

ANOTĀCIJA

Aizdegunes tecēšana kā simptoms ir sastopama daudzu saslimšanu gadījumā, piemēram, akūta un hroniska rinīta, rinosinusīta, alerģiska rinīta, gastroezofagālā refluksa gadījumā, tomēr praksē ir sastopami pacienti, kuriem ir konstatēts, ka nav minēto saslimšanu, bet ilgstoši saglabājas sūdzības par pastiprinātiem gļotainiem izdalījumiem aizdegunē, kairinājumu, svešķermeņa sajūtu aizdegunē, nespecifisku kairinošu klepu. Arī apskatē, rinoskopijas un nazofaringoskopijas laikā, šie gļotainie izdalījumi ir redzami. Parasti šiem pacientiem nav terapeitiska efekta uz empīriski nozīmētiem medikamentiem, tādiem kā deguna aerosoli, kas satur topiskos steroīdus, antihistamīniem un protonu sūkņu inhibitoriem. Izolēta aizdegunes sindroma etioloģija un patoģenēze ir neskaidra, šis sindroms pasliktina pacientu dzīves kvalitāti, tādēļ aktuāls ir jautājums par šī sindroma izpēti etioloģiskās un patoģenētiskās terapijas izstrādei.

Šī pētījuma mērķis bija noteikt neirohumorālās intervācijas un neiroģenā iekaisuma nozīmi deguna un aizdegunes gļotādā pacientiem ar izolētu aizdegunes tecēšanas sindromu, nosakot neuropeptīdu, citokīnu, apoptozes un audu remodelācijas marķierus un to sadalījumu deguna un aizdegunes gļotādas audos.

Mērķa izpildei tika izveidotas divas grupas, katrā pa 20 cilvēkiem. Kontroles grupu veidojām no plānveida pacientiem, kuriem nebija sūdzību par pastiprinātiem izdalījumiem aizdegunē un kuriem apskatē netika konstatēti izdalījumi aizdegunē. Pētāmo grupu veidoja pacienti ar izolētu aizdegunes tecēšanas sindromu, kuriem sūdzības par pastiprinātiem izdalījumiem aizdegunē, kamola sajūtu, diskomfortu aizdegunē bija vismaz sešus mēnešus un nazofaringoskopijas laikā tika konstatēti pastiprināti izdalījumi aizdegunē, kā arī izmeklējot netika konstatētas nedz alerģijas (saskaņā ar alergologa konsultāciju, kuras laikā veikti ādas testi, kopīgā IgE noteikšana asins serumā), nedz deguna blakusdobumu iekaisumi (apstiprināts datortomogrāfijas izmeklējumā aksiālā un koronārā plaknē), nedz gastroezofageālā refluksa slimība (saskaņā ar gastroenterologa konsultāciju, fibrogastroskopijas izmeklējumu). Visiem pacientiem ar izolētu aizdegunes tecēšanas sindromu, kuri tika iekļauti pētāmajā grupā, nebija terapeitiska efekta uz iepriekš empīriski nozīmētiem medikamentiem, proti, topiskos steroīdus saturošiem deguna aerosoliem, protonu sūkņu inhibitoriem un antihistamīniem. Katrai grupai tika ņemtas biopsijas no deguna apakšējās gliemežnīcas vidējās daļas un aizdegunes velles. Iegūtie audu paraugi tika apstrādāti RSU Anatomijas un antropoloģijas institūta Morfoloģijas laboratorijā, kur tie tika krāsoti ar hematoksilīnu un eozīnu rutīnas histoloģiskās ainas izvērtēšanai un ar imūnhistokīmiskām metodēm neuropeptīdu analīzei. Dati tika uzskaitīti ar puskvantitatīvo

metodi, bet statistikas analīzei izmantotas neparametriskās metodes. Pacientiem, salīdzinot ar kontroles grupu, deguna un aizdegunes audos rutīnas histoloģiskajā ainā vēroja izteiktu hroniska aktīva nespecifiska iekaisuma ainu, bet imūnhistoloģiskajā audu krāsojumā vēroja statistiski ticami lielāku PGP 9.5, hromogranīna A, VIP, NPY, calcitonīna gēnam radniecīgā peptīda, kaspāzes, NFkB, TNF α un beta defensīna atradi. Šie dati liecina par hronisku aktīvu iekaisumu, neiroendokrīnās inervācijas pastiprināšanos, parasimpātiskās nervu sistēmas aktivāciju, interleikīna 6 un interleikīna 10 iesaisti iekaisuma regulācijā, apoptozi un audu remodelāciju deguna un aizdegunes gļotādā izolēta aizdegunes tecēšanas sindroma gadījumā.

SUMMARY

The post nasal drip as a symptom is well known in many diseases like an allergy, a sinusitis, a gastroesophageal reflux disease, but there are patients, who have excluded those conditions, but still, they have complaints about discharges in the nasopharynx, a foreign body sensation in the nasopharynx and a dry cough. A physician can confirm mucus discharges in the nasopharynx by objective investigations of the patient. It is so called isolated postnasal drip syndrome. Usually, the patients haven't had an improvement of the common empiric therapy with topical nasal steroids, antihistamines, and proton pump inhibitors. The etiology and pathogenesis of the isolated post nasal syndrome remain unclear; this syndrome affects patients' life quality, so it is crucial to have more studies to elucidate the etiology and pathogenesis of this syndrome to get therapy for it.

The aim of this study was to identify the role of neurohumoral innervation and neuropeptides in the nasal and nasopharyngeal mucosa of the patients suffering from isolated postnasal drip syndrome.

For this purpose, we have made two groups, 20 people each. The control group was formed from voluntary patients, undergoing nasal septum surgery, without any complaints about post nasal drip and without any signs of that in the examination of the patient. The study group was formed from 20 isolated post nasal drip syndrome patients suffering from post nasal discharges, foreign body sensation, and dry cough at least for six months, they all have had previous, unsuccessful therapy with topical nasal steroids, and antihistamines, proton pump inhibitors. All of the study group patients have had excluded allergies by the conclusion of the allergologist (negative skin prick test and IgE level in the blood), gastroesophageal reflux disease by the conclusion of the gastroenterologist and sinus inflammation performing CT scan in the axial and coronal cuts. The biopsies of nasal (the middle part of inferior nasal turbinate) and nasopharyngeal (the middle of the nasopharyngeal arch area) mucosa were taken from both groups and stained in the Morphology Laboratory of the Institute of Anatomy and Anthropology of Rīga Stradiņš University with hematoxylin and eosin and immunochemistry methods to reveal neuropeptides. The semiquantitative counting method and nonparametric statistic were used for the data analysis.

The isolated post nasal syndrome patients nasal and nasopharyngeal mucosa showed a picture of nonspecific chronic inflammation with hyperplasia of epithelium and submucosal glands, infiltrations of lymphocytes in the lamina propria and thickening of the basal membrane. And there was a statistically significantly higher level of PGP 9.5, chromogranin A, VIP, NPY, CGRP, caspase, NFκB, TNFα, B-defensin. The results of our study suggest

about chronic active inflammation, activation of neuroendocrine and parasympathetic nerve system, the involvement of Il-6 and Il-10 in the regulation of the inflammatory process with subsequent apoptosis and tissue remodelling in the case of isolated postnasal drip syndrome.

SATURS

ANOTĀCIJA.....	2
SUMMARY	4
DARBĀ LIETOTIE SAĪSINĀJUMI	7
IEVADS	8
1. LITERATŪRAS APSKATS	11
1.1. Aizdegunes tecēšanas sindroms, problēmas aktualitāte	11
1.2. Deguna un aizdegunes gļotādas uzbūve un funkcijas	13
1.3. Deguna un aizdegunes gļotādas inervācija.....	15
1.4. Iekaisuma mediatoru deguna un aizdegunes gļotādā	21
1.5. Antimikrobie peptīdi	24
1.6. Apoptozes nozīme deguna un aizdegunes gļotādā	25
1.7. Audu remodelācija.....	25
1.8. Hroniska rinīta veidi	27
2. MATERIĀLS UN METODES.....	31
2.1. Pētāmā grupa – pacienti ar izolētu aizdegunes tecēšanas sindromu.....	31
2.2. Kontroles grupa	34
2.3. Izmeklēšanas metodes	36
2.4. Datu uzskaites metodes	39
2.5. Datu statistiskās apstrādes metodes.....	40
3. REZULTĀTI	41
3.1. Rutīnas morfoloģijas dati	41
3.2. Audu neiroendokrīnās inervācijas marķieris – proteīna gēna produkts 9.5 (PGP 9.5)	42
3.3. Hromogranīns A	43
3.4. Vazoaktīvais intestinālais polipeptīds (VIP)	44
3.5. Neuropeptīds Y.....	46
3.6. P viela (SP).....	47
3.7. Kalcitonīna gēnam radniecīgais peptīds (CGRP).....	47
3.8. Apoptozes marķieris kaspāze	48
3.9. Audu remodelācijas marķieri	49
3.10. Laminīns	51
3.11. Kolagēns IV.....	51
3.12. Fibronektīns.....	51
3.13. Iekaisuma marķieri	52
DISKUSIJA	57
SECINĀJUMI	73
IZMANTOTĀS LITERATŪRAS SARAKSTS	74
PUBLIKĀCIJAS UN PREZENTĀCIJAS PAR PĒTĪJUMA TĒMU	88
PATEICĪBAS	90
PIELIKUMI.....	91
1. Mikrofotogrāfijas un to apraksti.....	92
2. RSU Ētikas komitejas atļauja.	119
3. Anketa pacienta datu uzskaitē pētījuma ietvaros	120
4. Piekrišanas veidlapa dalībai pētījumā	121

DARBĀ LIETOTIE SAĪSINĀJUMI

Abreviatūra	Nosaukums angļu valodā	Nosaukums latviešu valodā
CGR A	Chromogranin A	Hromogranīns A
CGRP	Calcitonine gene related peptide	Kalcitonīna gēnam radniecīgais peptīds
DT	Computer tomography	datortomogrāfija
IgA	Immunoglobulin A	Imūnglobulīns A
IgE	Immunoglobulin E	Imūnglobulīns E
IgG	Immunoglobulin G	Imūnglobulīns G
IgM	Immunoglobulin M	Imūnglobulīns M
Il-6	Interleukin 6	Interleikīns 6
Il-10	Interleukin 10	Interleikīns 10
MMP-2	Matrix metalloprothesasis 2	Matrices metaloproteāze 2
MMP-9	Matrix metalloprothesasis 9	Matrices metaloproteāze 9
NPY	Neuropeptide tyrosine	Neuropeptīds tirozīns
NFκB	Nuclear factor kappa beta	Nukleārais faktors kapa beta
PGP 9.5	Proteine gene product 9.5	Proteīna gēna produkts 9.5
PSKUS	Pauls Stradiņš Clinical University hospital	Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca
RSU	Rīga Stradiņš University	Rīgas Stradiņa universitāte
SP	Substance P	P viela
TNFα	Tumor necrosis factor alpha	Tumora nekrozes faktors alfa
VIP	Vasoactive intestinale polypeptide	Vazoaktīvais intestinālais polipeptīds

IEVADS

Darba aktualitāte

Ģļotaini izdalījumi aizdegunē parasti ir kādas saslimšanas simptoms. Biežākās slimības, kuru simptoms ir izdalījumi aizdegunē, ir akūts vai hronisks rinosinusīts, alerģiska rinopātija, gastroezofagālā refluksa slimība. Parasti, izārstējot šīs saslimšanas, izzūd arī ģļotainie izdalījumi aizdegunē. Tomēr praksē ir sastopami pacienti, kuriem ir konstatēts, ka nav iepriekš minēto saslimšanu, bet ir vērojami ģļotaini izdalījumi aizdegunē. Šie izdalījumi, lai arī dzīvībai nav bīstami, pasliktina pacientu dzīves kvalitāti, radot kairinājumu aizdegunē un kaklā, svešķermeņa sajūtu kaklā, sausu klepu, ko izraisa vēlēšanās atbrīvoties no šiem ģļotainajiem izdalījumiem. Tas literatūrā tiek apzīmēts kā izolēts aizdegunes tecēšanas sindroms (*Sanu, 2008*). Pacientu dzīves kvalitāti pasliktina neefektīvā terapija, jo šobrīd nav skaidrības par šī sindroma etioloģiju un patogēnēzi, līdz ar to nav arī iespēju izstrādāt ārstēšanas metodi. Šobrīd šo pacientu ārstēšana pamatojas uz simptomu, proti, aizdegunes izdalījumu mazināšanu, iesakot pacientiem mehānisku deguna un rīkles skalošanu vai pat tikai “samierināšanos” ar sūdzībām (*Sanu, 2008*). Līdz šim ir mēģināts pētīt izolēta aizdegunes tecēšanas sindroma patogēnēzi, balsoties uz pacientu anatomiskajām īpatnībām (*Mladina, 2010*), kas tomēr pilnībā neizskaidro pastiprinātu ģļotaino izdalījumu veidošanos klīniski veselu, alerģiska rinīta un refluksa slimības izslēgtu pacientu aizdegunēs. Īpaši interesants ir fakts, ka pacientiem nav vērojami pastiprināti ģļotaini izdalījumi deguna dobumā, bet tikai aizdegunē, kas, iespējams, ir primārajā patoloģijas lokalizācijas vietā, tādēļ ir nepieciešami padziļināti pētījumi, kas aplūko iespējamus patogēnētiskos procesus deguna un, jo īpaši, aizdegunes ģļotādā.

Darba mērķis: noteikt neurohumorālās inervācijas un neuroģēna iekaisuma nozīmi deguna un aizdegunes ģļotādā pacientiem ar aizdegunes tecēšanas sindromu, nosakot neuropeptīdu, apoptozes un remodelācijas marķieru un citokīnu sadalījumu deguna un aizdegunes ģļotādas audos.

Darba hipotēzes:

Pacientiem ar izolētu aizdegunes tecēšanas sindromu deguna un aizdegunes ģļotādā ir hronisks audu iekaisums, kas pierādāms rutīnas morfoloģiskajā izmeklēšanā.

Izolēta aizdegunes tecēšanas sindroma gadījumā ir pārmainīta neuroendokrīnā deguna un aizdegunes audu inervācija, vērojama iekaisuma citokīnu izdalīšanās, pārmainīta simpātiskās un parasimpātiskās sistēmas mijiedarbība.

Darba uzdevumi:

1. Izvērtēt deguna un aizdegunes gļotādas audu rutīno morfoloģisko ainu pēc hematoksilīna un eozīna krāsojuma kontroles grupas pacientiem un pacientiem ar izolētu aizdegunes tecēšanas sindromu.
2. Izvērtēt kopējo neuropeptīdu saturošo inervāciju un neuropeptīdu prekursorus, nosakot PGP 9,5 un hromogranīna A relatīvo daudzumu deguna un aizdegunes gļotādā kontroles grupas pacientiem un pacientiem ar izolētu aizdegunes tecēšanas sindromu.
3. Izvērtēt sensorās nervu sistēmas iesaisti, nosakot CGRP relatīvo daudzumu, parasimpātiskās nervu sistēmas iesaisti, nosakot VIP, un simpātiskās nervu sistēmas iesaisti, nosakot NPY relatīvo daudzumu deguna un aizdegunes gļotādā kontroles grupas pacientiem un pacientiem ar izolētu aizdegunes tecēšanas sindromu.
4. Izvērtēt audu deģenerāciju izolēta aizdegunes tecēšanas sindroma gadījumā, nosakot MMP-2, MMP-9, fibronektīna un bazālās membrānas proteīnu – kolagēna IV un laminīna – relatīvo daudzumu deguna un aizdegunes gļotādā kontroles grupas pacientiem un pacientiem ar izolētu aizdegunes sindromu.
5. Izvērtēt programmēto šūnu nāvi, nosakot kaspāzes relatīvo daudzumu kontroles un izolēta aizdegunes tecēšanas sindroma pacientu deguna un aizdegunes gļotādā.
6. Izvērtēt inflammatōro un antiinflammatōro procesu izolēta aizdegunes sindroma gadījumā, nosakot Il-6 un Il-10 relatīvo daudzumu kontroles un izolēta aizdegunes tecēšanas sindroma pacientu deguna un aizdegunes gļotādā.
7. Izvērtēt gļotādas lokālās imūnās sistēmas iesaisti, nosakot β defensīna relatīvo daudzumu deguna un aizdegunes gļotādā kontroles grupas un izolēta aizdegunes tecēšanas sindroma pacientiem.
8. Veikt datu statistisko analīzi un korelāciju starp kontroles grupas un izolēta aizdegunes tecēšanas sindroma pacientu deguna un aizdegunes gļotādas audiem.

Darba novitāte

Līdz šim nevienā pētījumā nav tik plaši analizēti deguna un aizdegunes audi gan iekaisuma, gan apoptozes, gan audu remodelācijas aspektā, lai precizētu izolēta aizdegunes sindroma etioloģiju un patoģenēzi.

Mērķa populācija

Mērķa populācija ir 20 pacienti ar izolētu aizdegunes tecēšanas sindromu. Kontroles grupu arī veido 20 pacienti, kuriem nav un nekad nav bijušas izolēta aizdegunes tecēšanas sindroma pazīmes. Visi pētījumā iesaistītie bija Paula Stradiņa Klīniskās universitātes

slimnīcas Otorinolaringoloģijas klīnikas pacienti. Pacienti ar izolētu aizdegunes tecēšanas sindromu bija ambulatorie pacienti, kuri konsultējās Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Konsultatīvajā centrā, bet kontroles grupa tika veidota no brīvprātīgiem pacientiem ar deguna starpsienas deviāciju, kuriem plānveida operācijas laikā tika paņemts gļotādas audu paraugs no deguna un aizdegunes.

Abu grupu indivīdiem tika veiktas biopsijas no deguna un aizdegunes gļotādas pēc standartizētas shēmas. Materiāls tika savākts laika posmā no 2010. līdz 2012. gadam.

2010. gadā tika saņemta gan RSU Ētikas komitejas atļauja pētījuma veikšanai, gan arī Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Izglītības un zinātnes departamenta piekrišana veikt pētījumu Paula Stradiņa Klīniskajā universitātes slimnīcā.

Sadarbības partneri

Paula Stradiņa Klīniskajā universitātes slimnīcā tika veiktas pacientu apskates, konsultācijas un biopsijas gan pētāmajā, gan kontroles grupā.

Visu biopsijā iegūto gļotādas audu apstrāde notika RSU Anatomijas un antropoloģijas institūta Morfoloģijas laboratorijā.

Materiāli tehniskais nodrošinājums

Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca nodrošināja telpas un instrumentus pacienta apskatei un biopsijas veikšanai, RSU Anatomijas un antropoloģijas institūts – *Stefanini* šķīdumu, stobriņus, aprīkojumu histoloģisko preparātu izgatavošanai, *Leica* mikroskopu paraugu izvērtēšanai un dokumentācijai.

Personīgais ieguldījums

Darba autore ir veikusi visu pētījumā iesaistīto cilvēku apskati, konsultāciju, ārstēšanu, operācijas, pati personīgi veikusi visas biopsijas, visus audu paraugus nogādājusi Morfoloģijas laboratorijā, veikusi visu preparātu vizuālo izvērtēšanu, uzskaiti, datu analīzi un ir arī mikrofotogrāfiju autore.

1. LITERATŪRAS APSKATS

1.1. Aizdegunes tecēšanas sindroms, problēmas aktualitāte

Aizdegunes tecēšanas sindroms ir aprakstīts jau vairāk nekā pirms 200 gadiem (Dobell, 1866). Aizdegunes tecēšanas sindroma pamatā ir simptomu kopums – gļotaini izdalījumi aizdegunē, kas rada diskomfortu, kairinājuma sajūtu kaklā un aizdegunē, kairinošu klepu (Sanu, 2008). Izdalījumi aizdegunē parasti ir simptomi kādai no augšējo elpceļu sasilšanām – akūtam vīrusu, baktēriju vai alergēnu izraisītam rinosinusītam, kā arī atvīļna slimībai. Tomēr praksē ir sastopami pacienti, kuriem nav augšējo elpceļu alergiskas slimības, deguna un deguna blakusdobumu slimības, bet kuriem ir vērojami pastiprināti gļotaini izdalījumi aizdegunē, kas rada diskomfortu, svešķermeņa sajūtu kaklā, kairinošu klepu šo gļotaino izdalījumu dēļ. Tas literatūrā tiek apzīmēts kā izolēts aizdegunes tecēšanas sindroms (Sanu, 2008).

Eiropas Rinologu asociācija 2012. gadā izstrādāja deguna un deguna blakusdobumu slimību klasifikāciju, kurā hroniskus rinosinusītus iedala kā hronisku rinosinusītu ar polipiem un hronisku rinosinusītu bez polipiem. Hronisks rinosinusīts bez polipiem ir diagnoze, kas aptver visas agrāk atsevišķi izdalītās hroniskas deguna un deguna blakusdobumu gļotādas slimības, tai skaitā idiopātisku rinītu, vazomotoru rinītu, hiperreaktīvu rinītu. Tomēr tiek norādīts, ka šiem rinīta veidiem ir klīniskas un morfoloģiskas atšķirības, un tie atšķiras no bakteriāla un alergiska iekaisuma (Fokkens, 2012). Aizdegunes tecēšanas sindroms šajā klasifikācijā nav atsevišķi iedalīts, bet, ņemot vērā hroniska idiopātiska rinīta definīciju, izolētu aizdegunes tecēšanas sindromu var pieskaitīt šim hroniska rinīta veidam (Van Rijswijk, 2005).

Promocijas darba mērķis bija padziļināti izpētīt izolēta aizdegunes tecēšanas sindroma pacientu deguna un aizdegunes gļotādu gan ar rutīnas histoloģiskās izmeklēšanas metodēm, gan ar imūnhistoķīmijas metodi, nosakot tur neirogēno inervāciju, iekaisuma mediatorus, gļotādas šūnu apoptozi, audu remodelāciju. Šādā aspektā izolēts aizdegunes tecēšanas sindroms vēl nebija pētīts. Citējamās medicīnas datu bāzēs vispār bija pieejams ļoti maz publikāciju, kurās būtu aprakstīta un pētīta deguna un, jo īpaši, aizdegunes gļotāda šādā aspektā. Arī izolēts aizdegunes tecēšanas sindroms publikācijās netiek bieži aplūkots. Pārsvārā to apraksta saistībā ar hroniska klepus sindromu (Terasaki, 2014).

Ievadot *PubMed* datu bāzes meklētājā atslēgas vārdus “*postnasal drip syndrome*”, tika atrasta vien 31 publikācija; savukārt, ievadot “*postnasal drip*”, tika atrastas 126 publikācijas, kurās pārsvarā aplūkota aizdegunes tecēšana kā viens no pamata saslimšanas klīniskajiem simptomiem. Pētījumos tiek uzsvērts, ka joprojām nav vienotas nostājas jautājumā par aizdegunes tecēšanas sindroma etioloģiju, patogēnēzi un saistību ar citiem neskaidras etioloģijas un patogēnēzes sindromiem, piemēram, hroniska klepus sindromu (Fokkens, 2015), turklāt joprojām pastāv atšķirības terminoloģijā starp ASV un Eiropas klīnikām.

Šobrīd gan vērojams publikāciju skaita pieaugums par izolētu aizdegunes tecēšanas sindromu, un tas kļūst aktuāls arī rinologu kongresu sekcijas tēmās. Piemēram, Eiropas līmeņa ikgadējā rinologu seminārā Varšavā “*Rhinoforum*”, kuru apmeklēja gan Eiropas, gan Pasaules Rinologu asociācijas valdes locekļi, vadošie rinologi, augšējo elpceļu saslimšanas pētnieki un praktiķi, 2015. gada novembrī bija atvēlēta vesela pēcpusdiena sesiju tēmai “*Post nasal drip – an ENT specialist nightmare*”, jeb tulkojot – “aizdegunes tecēšana – ausu kakla deguna ārsta murgs” (<http://rhinoforum.pl/en/programme>).

Arī iepriekš pētnieki ir mēģinājuši atrast iemeslus pastiprinātam gļotu daudzumam aizdegunē bez citiem klīniskiem simptomiem. Daži pētnieki ir mēģinājuši izskaidrot pastiprinātos izdalījumus ar tā saukto divu atveru sindromu (Mladina, 2010). Mladina apgalvo, ka pacientiem ar aizdegunes tecēšanas sindromu augšžokļa dobumā veidojas papildu atvere, tādēļ gļotainie izdalījumi nonāk uzreiz aizdegunē. Tomēr arī viņa publicētajā pētījumā šī papildu atvere netika konstatēta visiem pētāmajiem pacientiem, turklāt tā tika konstatēta arī dažiem kontroles grupas pārstāvjiem, bet galvenais, ka papildu atvere neizskaidro pastiprinātu gļotu rašanās iemeslu, jo, lai arī cik atveru būtu augšžokļa dobumam, deguna sekrētu ikdienā veseram pacientam nevajadzētu sajukt.

Aktuāls ir arī jautājums par gastroezofageālo refluku kā aizdegunes tecēšanas sindroma iemeslu. Gastroezofageālā refluksa, tostarp gan skābes, gan pepsīna iedarbība uz augšējo elpceļu gļotādu ir pētīta arī saistībā ar hroniska rinosinusīta patogēnēzi (Velanovich, 2009; Flook, 2010), kas joprojām nav pilnīgi skaidra. Bohnhorst (2015) apraksta, ka gastroezofageālā refluksa slimniekiem hronisku rinosinsītu novēro pat 20 % gadījumu, kas ir pārliecinoši vairāk nekā vidēji populācijā, proti, ap 8%.

Tādēļ šķiet pamatots viens no izolēta aizdegunes tecēšanas sindroma empīriskās terapijas virzieniem – protonu sūkņa inhibitoru nozīmēšana šiem pacientiem. Protonu sūkņa inhibitori, piemēram, omeprazols, samazina sālsskābes daudzumu kuņģa sekretā, bet neietekmē pepsīna daudzumu. Tieši pepsīns varētu būt viens no tālākās izpētes mērķiem hronisku augšējo elpceļu sasilšanu patoģenēzē (Southwood, 2015). Loehrl (2012) apgalvo, ka tieši gastroezofageālais reflukss ir iemesls gan konservatīvai, gan ķirurģiskai rinosinusīta terapijas neveiksmei. Diemžēl pepsīna noteikšana (izmantojot enzimatisku un imunoloģisku metodi) augšējos elpceļos ikdienas klīniskajā praksē ir pārāk ilga un dārga, tādēļ to šobrīd izmanto tikai klīniskajos pētījumos (Samuels, 2010).

1.2. Deguna un aizdegunes gļotādas uzbūve un funkcijas

Deguna gļotādu veido daudzrindu skropstiņepitēlijs, bazālā membrāna un zem tās *lamina propria*, kur ir atrodami asinsvadi un zemgļotādas dziedzeri. Augšējā deguna dobuma daļā atrodas ožas epitēlijs, kurā ir lokalizēti ožas receptori.

Deguna gļotādas galvenās funkcijas ir ieelpojamā gaisa attīrīšana, mitrināšana un sasildīšana, kā arī oža. Deguna sekretu veido gan kausveida šūnas epitēlijā, gan arī zemgļotādas dziedzeri. Deguna gļotāda, kas izklāj deguna dobumu, aizņem aptuveni 120 cm² lielu laukumu un vienā minūtē izstrādā aptuveni 2,5 līdz 2,75 mililitrus gļotu sekreta, kas pārklāj gļotādas virsmu, nodrošinot gaisa mitrināšanu un attīrīšanu, savukārt epitēlija skropstiņas, kas kustas 10–15 reizes minūtē, nodrošina sekreta, tam pielipušo putekļu un arī mikrobu evakuāciju no deguna dobuma. Skropstiņu un līdz ar to deguna sekreta kustības virziens ir no deguna priekšelpas uz aizdeguni, bet deguna blakusdobumos – virzienā uz to dabīgajām atverēm. Deguna sekreta sastāvdaļas ir glikoproteīni (mucīns), joni un ūdens. Sekrets galvenokārt tiek ražots zemgļotādas dziedzeros un to aktivitātes regulācijā liela loma ir autonomajai nervu sistēmai. Deguna dobuma sekreta sastāvam pievienojas arī nedaudz asaru, kas caur *ductus nasolacrimalis* no asaru dziedzeriem nonāk deguna dobumā. Deguna gļotādas muskarīna (parasimpātiskās nervu sistēmas) receptoru kairinājums izraisa pastiprinātu viskoza sekreta izdali no zemgļotādas dziedzeriem, kurā ir daudz mucīna, bet mazāk ūdens, savukārt α adrenoreceptoru (simpātiskās nervu sistēmas) kairinājums rezultējas zemgļotādas dziedzeru sekrēcijas stimulācijā, izdalot ūdeņainu sekretu ar mazāku viskozitāti (Quraishi, 1998). Iekaisuma gadījumā notiekot deguna gļotādas asinsvadu dilatācijai un palielinātai asinsvadu sienīņu caurlaidībai, deguna sekretam var pievienoties arī asins plazma (Eccles, 2014). Deguna sekreta sastāvā ir arī enzīmi

lizocīms un laktoferīns, imūnglobulīns A (IgA), imūnglobulīns G (IgG), imūnglobulīns E (IgE), imūnglobulīns M (IgM), komplementa sistēmas proteīni, limfocīti, neitrofilie un eozinofilie leukocīti, kas nodrošina deguna gļotādas imūno funkciju. Infekcijas, alerģijas un iekaisuma gadījumā mainās ne tikai deguna sekrēta viskozitāte, bet arī imūno šūnu, imūnglobulīnu, benzīnu un proteīnu daudzums un attiecība (Jones, 2001). Ikdienā šo gļotu izdali un evakuāciju cilvēks nejūt. Saslimšanas gadījumā, kad mainās gļotu sastāvs un izdalīšanās intensitāte vai arī pasliktinās skropstiņu kustības, parādās sūdzības par pastiprinātiem izdalījumiem no deguna un aizdegunes vai arī tieši pretēji – sausuma sajūta degunā (Stephanie, 2015).

Gaisa sasildīšanu nodrošina zemgļotādas asinsvadu pinums, kas sastāv no dažāda veida asinsvadiem. Tā sauktie rezistences jeb pretestības asinsvadi galvenokārt ir mazās artērijas, arteriovenozās anastomozes un kapilāri, bet kapacitātes jeb tilpuma asinsvadi ir zemgļotādas venozie sinusi, kas īpaši bagātīgi sastopami apakšējās un vidējās deguna gliemežnīcas zemgļotādā, proti, tur, kur ir visintensīvākā ieelpojamā gaisa plūsma. Deguna zemgļotādas asinsvadu uzbūve ir īpaša, tie ir fenestrēti, atsevišķi kapilāri sasniedz bazālo membrānu un pat penterē to. Šo asinsvadu caurlaidība arī ikdienā ir liela, un tas ne tikai nodrošina asins komponentu nokļūšanu deguna sekrētā, bet arī dažādu vielu, piemēram, medikamentu, ātru nokļūšanu asins plūsmā pēc to aplikācijas uz deguna gļotādas (Eccles, 2014). Parasimpātiskā un simpātiskā nervu sistēma regulē ne tikai dziedzeru darbību, bet arī asinsvadu reakciju deguna gļotādā, proti, parasimpātiskās nervu sistēmas mediatoru ietekmē paplašinās deguna asinsvadi, bet simpātiskās nervu sistēmas mediatori izraisa asinsvadu sašaurināšanos un asins daudzuma samazināšanos venozajos zemgļotādas sinusos (Sarin, 2006). Ar simpātiskās un parasimpātiskās nervu sistēmas spontānu ciklisku aktivitāti ir saistāms arī tā sauktais deguna cikls, kad cikliski pietūkst deguna gļotāda vienā vai otrā deguna dobuma pusē (Eccles, 2014).

Deguna gļotādai piemītošo aizsargfunkciju nodrošina sensorā nervu sistēma, kas reaģē uz ķīmiskiem un fizikāliem kairinātājiem. Jušanas receptori, reaģējot uz kairinājumu, pārraida signālu pa nervu šķiedrām, veidojot tādas sajūtas kā nieze un motoros refleksus, tādus kā šķaudīšana, kas ir deguna aizsargfunkcijas pamatā. Deguna gļotādas neirogēnā regulācija dažādu patoloģisku procesu gadījumos ir atšķirīga, piemēram, hroniska iekaisuma, akūtas alerģiskas reakcijas, hiperreaktīvas rinopātijas gadījumā tiek konstatēta paaugstināta neuropeptīdu izdale deguna gļotādas audos (Sarin, 2006).

1.3. Deguna un aizdegunes gļotādas inervācija

Proteīna gēna produkts 9.5

Proteīna gēna produkts 9.5 (jeb ubikvitīna COOH-hidrolāze) sākotnēji tika atrasts centrālās nervu sistēmas šūnās, vēlāk arī perifērās nervu sistēmas šūnās. PGP 9.5 piedalās šūnas augšanas un diferenciācijas regulācijā, regulē arī dažādus šūnu membrānu receptorus. Šobrīd ir zināms, ka šis proteīns ir atrodams ne tikai nervu un neuroendokrīnajās šūnās, bet arī sekretorā epitēlija šūnās, melanocītos, nieru epitēlija šūnās, Merkeļa šūnās, dermālajos fibroblastos. Klīnikā PGP 9.5 pamatā tiek izmantots kā dažādu mezenhimālu un epitēliālu tumoru diagnostiskais marķieris, īpaši ar neuroendokrīnās inervācijas aktivizāciju. Tomēr PGP 9.5 ir izmantojams gan kā bāzes neuroendokrīnās inervācijas marķieris pacientiem bez sūdzībām un klīniskiem simptomiem, gandarī iekaisumu, infekciju izraisīto neuroendokrīno izmaiņu rādītājs audos (*Hauser-Kronberger, 1997*). Cilvēka elpceļu gļotādā PGP 9.5 ir pētīts maz, vairāk ir publikāciju par dzīvnieku elpceļu gļotādā un cilvēka elpceļu epitēlija šūnu kultūrās atrasto PGP 9.5 daudzumu normā un dažādu slimības moduļu gadījumā. Publikācijās norādīts, ka neuroendokrīnā inervācija deguna gļotādā pieaug alerģiska rinīta, deguna gļotādas polipu un hroniska hiperreaktīva rinīta gadījumā (*Figueroa, 1998; Forsgren, 1999; Prince 2003; Furukawa, 2008*).

Hromogranīns A (CGRA)

Neuropeptīdu prekursors neuroendokrīnajās šūnās. Atrodas šūnās granulu veidā, pārsvarā epitēlijā, nervu šķiedrās ap asinsvadiem un dziedzeriem. Piedalās kalcija un glikozes metabolismā, sirdsdarbības regulācijā, gastrointestinālā trakta motorikā. Visbiežāk hromogranīns A ticis pētīts saistībā ar neuroendokrīnajiem audzējiem, piemēram, aizkuņģa dziedzera neuroendokrīnām neoplazmām (*Simtniece, 2015*), paragangliomām (*Lin, 2013*), tomēr hromogranīna A atrade var būt nozīmīga arī citu, tai skaitā gļotādu, saslimšanu gadījumā. Visbiežāk hromogranīns A tiek pētīts saistībā ar dažādiem nesekundāriem etioloģijas, nealerģiskiem gļotādas iekaisuma procesiem, piemēram, kairinātu zarnu sindromu, jo, pēc dažu autoru domām, hromogranīna A daudzums zarnu gļotādas biopsijā var būt kairinātu zarnu sindroma diagnostiskais kritērijs (*El-Salhy, 2012*). Deguna gļotādā tā nozīmīgākā funkcija aprakstīta saistībā ar agrīnās imūnās fāzes modulāciju mikrobu invāzijas gadījumā (*Jornot, 2008*). Balstoties uz minētajiem pētījumiem, hromogranīna A noteikšana deguna un aizdegunes gļotādā

varētu liecināt par neuroendokrīnās sistēmas aktivizāciju konkrētās saslimšanas gadījumā.

Deguna un aizdegunes gļotādas sensorā inervācija

Dziļo elpceļu pasargāšanai no cietu un kairinošu daļiņu ieelpošanas, kā arī pārāk karsta vai auksta gaisa nokļūšanas apakšējos elpceļos, augšējo elpceļu, t.sk. deguna un deguna blakusdobumu gļotādai nodrošina sensorā nervu sistēma. Deguna gļotādas sensorā inervācija tiek nodrošināta pateicoties diviem galvenajiem kraniālajiem nerviem – ožas nervam (*n. olfactorius*) un trijzaru nerva augšējam zaram (*n. ophtalmicus nervi trigemini*). Tālāk tiks sīkāk apskatītas tieši sensorās ne-ožas inervācijas nozīme deguna gļotādā noritošajos procesos.

Deguna gļotādā noritošajos procesos īpaša nozīme ir tieši sensorajai ne-ožas inervācijai. Trijzaru nerva jušanas šķiedras deguna gļotādā var būt gan mielinētas, gan nemielinētas. Nemielinētās (lēnās) C tipa šķiedras parasti ir nociceptoriem, mielinētās (ātrās) parasti saistās gan ar proprioreceptoriem, gala receptoriem, gan arī ar nocicepciju (*Baraniuk, 1992*). Raksturīgākā C tipa nemielinizēto nervu šķiedru īpatnība ir spēja panākt antidromu stimulāciju, t. i., kairinot dendrītu, tiek izraisīta neuropeptīdu sekrēcija, kas ir “aksonu reflekss” (*Baraniuk, 1992*).

Sensoro nervu šķiedru sekretētos neuropeptīdus iedala vairākās grupās:

- tahikinīni – P viela, neurokinīns A, neurokinīns B;
- kalcitonīna gēnam radniecīgais peptīds;
- gastrīnam radniecīgais peptīds.

Sensoro nervu galu izdalītie neuropeptīdi izraisa vazodilatāciju un palielinātu asinsvadu caurlaidību, kas tiek dēvēts par neirogēno iekaisumu (*Lundberg, 1982; McDonald, 1988*). Šiem neuropeptīdiem piemīt arī citas īpašības, proti, dziedzeru darbības aktivizēšana (*Baraniuk, 1999*) un leukocītu migrācijas stimulācija, kā arī citu imūno šūnu, piemēram, limfocītu, eozinofilo leukocītu, tuklo šūnu un makrofāgu, aktivizēšana (*Fajac, 1995; James, 1999*). Neuropeptīdi, kas tiek ražoti nervu šūnu kodolos, granulu veidā tiek transportēti arī uz centrāli esošajiem nervgaļiem, tādējādi ietekmējot centrāli esošo sinapšu darbību.

Aplicējot lokālu kairinātāju, piemēram, hipertonsko sāls šķīdumu, uz deguna gļotādas apakšējās deguna gliemežnīcas apvidū, uzreiz veidojas sāpju sajūta, tātad tiek kairinātas C tipa šķiedras. C tipa šķiedras ir atrodamas gan epitēlijā, gan lielā daudzumā arī ap zemgļotādas dziedzeru izvadiem, to kairinājuma rezultātā nervgaļos tiek izdalīta

P viela, neirokinīns A, gastrīnam radniecīgais peptīds, kuri savukārt, saistoties ar attiecīgajiem receptoriem zemgļotādas dziedzeros, izraisa pastiprinātu sekrēciju, bet asinsvadu caurlaidība, ja kairinātājs ir hipertonskais sāls šķīdums, netiek ietekmēta (Baraniuk, 2009).

Ir aprakstīti arī aizsargrefleksi, kas saistīti ar deguna gļotādas sensoro inervāciju. Viens no tiem ir „niršanas reflekss”, kas tiek raksturots kā viens no izteiktākajiem autonomās nervu sistēmas refleksiem (Shaller, 2004).

Kalcitonīna gēnam radniecīgais peptīds (CGRP)

CGRP sastāv no 37 aminoskābēm un ir atrodams kopā ar P vielu un neirokinīnu A sensoro nervu C un arī Aδ šķiedrās. Parasti tās ir sensorās nervu šķiedras, kas reaģē uz kapsacīnu. CGRP izšķir divus apakštipus: α un β . Par CGRP veidošanos atbildīgie gēni cilvēkam atrodas 11. hromosomā. CGRP α apakštips vairāk ir centrālajā un perifērajā nervu sistēmā, bet β apakštips pārsvarā atrodas gremošanas sistēmas sensorajās nervu šķiedrās. CGRP izdales regulācijā nozīmīga loma ir lokāliem kairinātājiem, piemēram, kapsacīnam un karstumam (Russell, 2014).

Literatūrā ir aprakstīta arī saistība starp CGRP daudzumu perifērajās nervu šķiedrās un tā daudzumu asins plazmā, kas tiek uzskatīts par vienu no primārās arteriālās hipertensijas patoģenēzes mehānismiem, bet precīzāka CGRP loma kardiovaskulārās sistēmas regulācijā primārās arteriālās hipertensijas gadījumā nav zināma (Brain, 2004). Galvenā CGRP darbība ir lokāla vazodilatācija, kas izpaužas lokāli sensoro šķiedru kairinājuma rezultātā, kā arī lokāla iekaisuma gadījumā.

CGRP ir viens no galvenajiem neiroģenā iekaisuma mediatoriem, kā darbības rezultātā paplašinās asinsvadi un palielinās asinsvadu sieniņu caurlaidība, kā arī tiek veicināta imūno šūnu migrācija. Pētījumos aprakstīta arī kalcitonīna gēna atbrīvotājpeptīda ietekme alerģiska un hiperreaktīva iekaisuma gadījumā, kad deguna gļotādas audos konstatē palielinātu CGRP daudzumu (Devesa, 2011). Mūsu pētījumā interese par CGRP ir saistāma ar tā lokalizāciju nervu šķiedrās deguna gļotādas asinsvadu sienās un tuklajās šūnās ap asinsvadiem un zemgļotādas dziedzeriem.

P viela (SP)

P vielu 1931. gadā atklāja Euler un Gaddum, kuri zirga smadzeņu un tievo zarnu ekstraktā atrada un aprakstīja vielu ar hipotensīvām un spazmogēnām īpašībām. Tīru vielu ekstrahēja, aprakstīja un precīzu ķīmisko formulu ieguva Līmans (Leeman) ar kolēģiem 1970. gadā. P viela sastāv no 11 aminoskābēm. Tā pieder pie tahikinīnu

grupas neiromodulatoriem. P vielas galvenā nozīme ir sāpju pārvadē pa nervu šķiedrām uz centrālo nervu sistēmu, jo tā kā sākotnējais neiromediators sāpju kairinājuma laikā izdalās no sensoro nervu šķiedrām gan ādā un gļotādās, gan arī muskuļos un locītavās. Izdaloties pēc sensoro nervu galu kairinājuma, P viela saistās ar neirokinīna 1 receptoriem, asinsvadu sienīnās un tuklajās šūnās izraisot asinsvadu dilatāciju un paaugstinot asinsvadu sienīņas caurlaidību. Rezultātā veidojas tūska, kas ir viena no neirogēnā iekaisuma pazīmēm. P vielas izdale palielinās arī alerģiska deguna gļotādas iekaisuma gadījumā (Nocher, 2006; Devesa, 2011). P vielas stimulē arī limfocītu migrāciju uz iekaisuma vietu, T limfocītu aktivitāti, B limfocītu nobriešanu un imūnglobulīna A izdali. P vielas iedarbība uz makrofāgiem izpaužas kā interleikīna Il-1 un Il-6 un citokīna-TNF α izdales stimulācija lokāli (O'Connor, 2004). Kaulu smadzenēs P vielas izdale stimulē asins šūnu proliferāciju un nobriešanu (Rameshwar, 2001). P vielas ietekme uz apoptozi ir atkarīga no audiem, kuros tā atrodas. Piemēram, ir aprakstīts P vielas antagonisma efekts uz neitrofilo leukocītu, makrofāgu un tūmsa šūnu apoptozi (Kang, 2001), savukārt aknu šūnās P viela stimulē apoptozi, iekaisuma gadījumā veicionot citokīnu izdali (Bang, 2003).

Tomēr viens no nozīmīgākajiem P vielas efektiem, kas varētu būt nozīmīgs arī izolēta aizdegune tecēšanas sindroma attīstībā, tiek aprakstīts elpceļu gļotādā P vielu saturošas nervu šķiedras atrodas gan augšējo, gan apakšējo elpceļu gļotādā un lokalizējas viscaur elpceļu epitēlijā, ap zemgļotādas dziedzeriem un asinsvadiem, bronhos, arī ap muskuļu šķiedrām. P viela tiek saistīta ar astmas patogēnēzi, kur P vielas izdale no sensoro nervu šķiedrām izraisa vazodilatāciju un tūska, muskuļu šķiedru kontrakcijas un pastiprinātu zemgļotādas dziedzeru darbību, un tieši ar P vielas ietekmi tiek saistīta arī eozinofilo leukocītu migrācija elpceļu gļotādā. Ir aprakstīta arī P vielas un kalcitonīna gēna radniecīgā peptīda daudzuma korelācija astmas slimnieku bronhu gļotādā (Wu, 2007). Ne tikai alerģēni, bet arī vīrusi, piemēram, respiratori sincitiālais vīruss, var izraisīt P vielas izdali elpceļu gļotādā, nosakot slimības smagumu (Piedimonte, 1999).

Augšējo elpceļu gļotādā P vielas klātbūtne ir pētīta saistībā ar dažādiem hroniska rinīta veidiem. El-Anwar (2015) veiktajā pētījumā palielināts P vielas daudzums tika atrasts hroniska rinosinusīta slimnieku deguna gļotādā, bet nemaz tā netika atrasta primāra atrofiska rinīta slimnieku deguna gļotādā. Šis fakts ir interesants, rādot, ka dažādu deguna un aizdegunes iekaisuma procesu gadījumā var atšķirties P vielas daudzums, tātad arī izolēta aizdegunes tecēšanas sindroma gadījumā P vielas daudzums

varētu atšķirties un liecināt par sensorās intervācijas un P vielas nozīmi šī sindroma patoģenēzē.

P vielas antagonisti ir glikokortikosteroīdi, un iekaisīgu elpceļu saslimšanu gadījumā glikokortikosteroīdi samazina ne tikai P vielas izdali, bet arī tās izraisītos efektus – mazina vazodilatāciju, plazmas ekstravazāciju un eozinofilo leukocītu migrāciju (Bacci, 1993). Tāpēc topiskie steroīdi šobrīd tiek uzskatīti par “zelta standartu” deguna gļotādas iekaisuma terapijā, jo mērķtiecīgi samazina gan histamīna, gan arī P vielas izdali deguna un konjunktīvas gļotādā, atvieglojot galvenos simptomus – deguna gļotādas tūsku un pastiprinātu sekrēciju (Callebaut, 2012).

Deguna un aizdegunes gļotādas parasimpātiskā intervācija

Deguna gļotādas simpātisko un parasimpātisko intervāciju sīki aprakstījis slavenais latviešu antropologs un histologs profesors Nikolajs Cauna. Uz viņa darbiem par deguna gļotādas intervāciju, lai gan vairāk nekā četrdesmit gadus veciem, joprojām balstās mūsdienu izpratne par deguna gļotādas veģetatīvās intervācijas būtību (Cauna, 1975). Parasimpātisko intervāciju deguna un aizdegunes gļotādai nodrošina *n. petrosus major, ganglion sphenopalatinum*. Parasimpātiskās postganglionālās nervu šķiedras nodrošina intervāciju deguna un aizdegunes gļotādas gļotu dziedzeriem, asinsvadiem, arteriovenozajām anastomozēm (Cauna, 1970). Parasimpātisko nervu šķiedru galvenais mediators ir acetilholīns, bet papildu kairinājuma rezultātā var tikt izdalīti arī citi neuropeptīdi, piemēram, vazoaktīvais intestinālais polipeptīds (VIP), histidīns metionīns un histidīns valīns, un sekretoneirīns (Uddman, 1978; Baraniuk, 1990). VIP mērķa receptori atrodas zemgļotādas dziedzeros, arteriolās un epitēlija šūnās, tie veicina gļotu sekrēciju un vazodilatāciju (Baraniuk, 1990). Sekretoneirīnam piemīt spēja arī aktivizēt leukocītu migrāciju un angiogēnēzi (Korsgren, 2003).

Parasimpātiskās nervu sistēmas efekti tiek realizēti ar divu veidu receptoru – muskarīna receptoru un nikotīna receptoru – palīdzību.

Vazoaktīvais intestinālais polipeptīds (VIP)

VIP sastāv no 28 aminoskābēm. Šis neuropeptīds pieder pie glukagona / sekretīna ģints. VIP ir atrasts gandrīz visos cilvēka audos. Vazoaktīvajam intestinālajam polipeptīdam ir aprakstīti divi receptoru apakštipi: pirmais (VIPR1) un otrais (VIPR2). Gastroenterālajā sistēmā tas regulē ūdens un elektrolītu daudzumu zarnu un arī aizkuņģa dziedzera sekrētā, gludo muskuļu kontrakcijas un relaksāciju. Centrālajā nervu sistēmā VIP piedalās signālu pārvadē *nuclei suprachiasmatici*, atbildot galvenokārt ar smadzeņu

regulārām nomoda / miega aktivitātēm, diennakts aktivitātes ritmiem. VIP ir sekrēciju stimulējošs mediators gan asaru un siekalu dziedzeros, gan arī tievo zarnu zemgļotādas dziedzeros, kā arī aizkuņģa dziedzerī (Turner, 1992). Diemžēl ir maz pētījumu par vazoaktīvā intestinālā polipeptīda darbību tieši cilvēka deguna gļotādā, tomēr pētījumos, kur izmantotas dzīvnieku gļotādas audu biopsijas un klonētas epitēlija šūnas, sīki izpētīta VIP izraisītās reakcijas. Deguna gļotādā tas atrasts parasimpātiskajās postganglionālajās nervu šķiedrās kopā ar acetilholīnu, pārsvarā tas lokalizējas ap asinsvadiem un gļotu dziedzeriem. Līdzīgi kā acetilholīns, VIP darbojas, piesaistoties muskarīna tipa receptoriem. Deguna gļotādā nozīmīga ir VIP īpašība veicināt kausveida šūnu sekrēciju (Li, 2013). Kausvieda šūnām deguna gļotādas epitēlijā ir simpātiskā un parasimpātiskā, bet nav sensorās inervācijas, tādēļ to sekrēciju tiešā veidā modulē parasimpātiskās nervu sistēmas, it īpaši VIP aktivizācija (Dartt, 1995).

Deguna un aizdegunes gļotādas simpātiskā inervācija

Simpātiskās nervu sistēmas inervāciju nodrošina *truncus sympaticus* augšējais ganglijs, postganglionārās šķiedras *nervus petrosus major*. Arī *plexus carotis* sastāvā esošās nervu šķiedras inervē deguna un aizdegunes gļotādu. Simpātiskās nervu sistēmas aktivācija deguna gļotādā izraisa vazokonstrikciju, kā arī pastiprina sekrēciju zemgļotādas dziedzeros, stimulējot sekretorās šūnas (Baraniuk, 1992). Simpātiskās nervu sistēmas darbība tiek nodrošināta, stimulējot dažādu veidu receptorus ar norepinefrīnu. α_1 un α_2 receptori atrodas pārsvarā arteriolu gludajās muskuļšūnās un venozajos sinusos, to aktivizācija nodrošina deguna gļotādas asinsvadu vazokonstrikciju. Asinsvadu sienīnās satur arī β adrenoreceptorus, kuru stimulācija savukārt izraisa vazodilatāciju un ūdeņaina sekrēta izdalīšanos (Wang, 2003). Deguna gļotādā β adrenoreceptoru efekts ir mazāk izteikts nekā α adrenoreceptoru efekts.

Kopā ar norepinefrīnu deguna gļotādas asinsvadu sienīnās, dziedzeros un arterovenozaļās anastomozēs ir atrodams arī neuropeptīds Y (NPY). NPY izraisa vazokonstrikciju, kuras intensitāte ir atkarīga no NPY daudzuma, un veicina leukocītu adhēziju gļotādas asinsvadu sienīnai (Sung, 1991; Tai, 2002).

Neuropeptīds tirozīns (NPY)

NPY sastāv no 36 aminoskābēm. Šo neuropeptīdu 1982. gadā atklāja un aprakstīja Tatamoto. Tas ir atrodams gan centrālajā, gan perifērajā nervu sistēmā un ir viens no galvenajiem autonomās nervu sistēmas neurotransmiteriem, atrodas simpātiskās nervu sistēmas nervu šķiedrās kopā ar noradrenalīnu. NPY deguna gļotādā atrodas

asinsvadu sienīnās, arteriolās un, jo īpaši, arteriovenozajās anastomozēs. Sākotnēji šis peptīds tika pētīts pārsvarā dzīvnieku (suņu un kaķu) deguna gļotādā. Šajos pētījumos arī tika apstiprināti tā galvenie efekti, kas realizējas elpceļu gļotādā (Lacroix, 1994; Revington, 1997), proti, tas izraisa vazokonstrikciju un sekrēcijas samazināšanos zemgļotādas dziedzeros. NPY aplicēšana uz deguna gļotādas rada izteiktu deguna gļotādas asinsvadu vazokonstrikciju (Lacroix, 1996). Tālāk pētot NPY, tika atklāts, ka tā izraisītā vazokonstrikcija ir pat izteiktāka nekā oksimetazolīnam (Tai, 2002).

Jia (2010) ir aprakstījis neuropeptīda tirozīna nozīmi ožas epitēlija reģenerācijā pelēm pēc traumas. Ir aprakstīta arī NPY kā parasimpātiskās nervu sistēmas efekta antagonista nozīme deguna gļotādā. Pētot neuropeptīda tirozīna iedarbību anestezētu suņu deguna gļotādā, novēroja ievērojamu parasimpātiskās nervu sistēmas izraisīto efektu (vazodilatācijas, sekrēcijas) vājināšanos pēc NPY aplikācijas deguna dobumā (Revington, 1997), tādējādi pie NPY efektiem var minēt arī parasimpātiskās nervu sistēmas atbildes modulāciju. Augustyniak (2012) pierādīja, ka NPY spēj inducēt imūno atbildi, uzlabot fagocitozi deguna gļotādā *Moraxella catarrhalis* un *haemophilus influenzae* infekcijas gadījumā. Minētie fakti liecina, ka gļotādas audos NPY varētu būt nozīme ne tikai primāri kā simpātiskās nervu sistēmas aktivitātes marķierim, bet arī kā aktivētās parasimpātiskās sistēmas antagonistam.

1.4. Iekaisuma mediatori deguna un aizdegunes gļotādā

Deguna gļotādas iekaisuma attīstībā nevar pārvērtēt interleikīnu un citu citokīnu nozīmi. Interleikīni ir signālmolekulu grupa, ko izdala aktivizētas imūnās sistēmas šūnas – leukocīti, limfocīti, makrofāgi, kā arī endotēlija šūnas.

Dažādos iekaisumos, piemēram, alerģiskos, bakteriālos, vīrusu, reaktīvos, tiek iesaistīti dažādi citokīni. Deguna gļotādas iekaisumu gadījumā vairāk pētīti un saistībā ar iespējamo izolēta aizdegunes tecēšanas sindroma patogēnēzi iespējami saistāmi būtu: interleikīns-6 (Il-6), interleikīns-10 (Il-10), tumora nekrozes faktors α (TNF α), nukleārais faktors- $\kappa\beta$ (NF- $\kappa\beta$), kas arī tiks sīkāk aplūkoti.

Interleikīns 6 (Il-6)

Interleikīns-6 ir veidots no 170–180 aminoskābēm, kas savā starpā ir saistītas ar divām disulfīda ķēdēm. Interleikīna-6 darbība elpceļos galvenokārt tiek saistīta (un visvairāk tikusi pētīta) ar alerģisku iekaisuma modulāciju, īpaši vēlīnajā alerģiskā iekaisuma fāzē un astmas attīstībā. Tas veicina arī B šūnu nobriešanu par plazmocītiem,

inducē tuklo šūnu migrāciju elpceļu gļotādā, tādējādi aktivizējot imūnās sistēmas atbildi infekcijas gadījumā (Sache, 2010; Zhang, 2012). Zhang (2012) aprakstījis Il-6 daudzuma izmaiņas deguna gļotādā arī intracelulāras stafilokoku kolonizācijas gadījumā. Tomēr ir arī vairāki pētījumi, kuros apgalvots, ka Il-6 daudzums deguna gļotādas audos palielinās ne tikai alerģijas vai bakteriālas infekcijas gadījumā, bet arī nespecifisku kairinājumu, piemēram, smoga (Gronberg, 2003), ozona (Ong, 2015), pepsīna (Southwood, 2015), iedarbības rezultātā. Danielsen (2006) pētīja Il-6 daudzuma izmaiņas deguna polipu audos, kur konstatēja lielāku Il-6 daudzumu polipu audos, salīdzinot ar neizmainītu deguna gļotādu, norādot, ka Il-6 aktivizē arī audu remodelāciju iekaisuma gadījumā. Visi iepriekšminētie Il-6 efekti varētu būt aktuāli arī izolēta aizdegunes tecēšanas sindroma patoģenēzē, tādēļ būtu nepieciešams noteikt Il-6 daudzumu pacientu deguna un aizdegunes gļotādā.

Interleikīns 10 (Il-10)

Interleikīnu-10 veido 160 aminoskābes. Tam piemīt iekaisumu modulējoša darbība un tas nomāc citu citokīnu, t. sk. interleikīna-2, interleikīna-3 un tumora nekrozes faktora veidošanos makrofāgos. Gļotādās, t. sk. elpceļu gļotādā, Il-10 aprakstīts kā visa veida iekaisuma simptomu mazinātājs. Pitrez (2005) apraksta klīniski viegla akūta bronhīta ainu zīdaiņiem, kuru elpceļu sekrētā ir lielāks Il-10 daudzums. Muller (2009) apraksta maz izteiktu alerģisku simptomu attīstību pacientiem, kuriem pirms alergēna ievadīšanas degunā, uz deguna gļotādas aplicēja Il-10. Zināms arī tas, ka Il-10 samazina eozinofilo leukocītu un tuklo šūnu migrāciju alerģiska iekaisuma gadījumā (Wang, 2014).

Il-10 daudzums elpceļu gļotādas audos astmas slimniekiem ir atkarīgs no D vitamīna daudzuma. D vitamīna deficīta gadījumā novēro Il-10 daudzuma samazināšanos, kas izraisa izteiktu iekaisumu un tam sekojošu audu remodelāciju (Sandhu, 2010). Muller (2014) ir aprakstījis Il-10 lokalizāciju deguna gļotādas asinsvados, secinot, ka visvairāk Il-10 koncentrējās venozo sinus sieniņu miofibroblastos, kas apstiprina Il-10 ietekmi uz deguna gļotādas asinsvadu sieniņu kontrakcijām un dilatācijām, precizējot ne tikai Il-10 darbības mehānismu, bet arī lokalizācijas nozīmi klīniskās ainas (deguna aizlikuma kā alerģisko iesnu pamata simptoma) modelēšanā.

Nukleārais faktors kB (NFkB)

Tas ir transkripcijas proteīns, kas piedalās imūnās atbildes un iekaisuma mediatoru gēnu regulācijā. Elpceļu gļotādā tas visvairāk ir pētīts saistībā ar alerģiju. Alerģijas gadījumā NFkB daudzums gļotādas audos palielinās (Wang, 2015), bet bakteriālas infekcijas izraisīta iekaisuma gadījumā samazinās (Krone, 2013). Ir pierādīta NFkB saistība arī ar mucīna gēnu aktivāciju un sekrēcijas palielināšanos gan kausveida šūnās, gan elpceļu gļotādas zemgļotādas dziedzeros (Sudhoff, 2015). Tieši NFkB tiek saistīts ar vienu no galvenajiem jebkuras elpceļu slimības simptomiem, proti, ar palielinātu gļotu izdali. Gan alerģiska rinīta, gan hroniska rinosinusīta gadījumā, bloķējot NFkB izdali, panāk sekrēcijas mazināšanos gan gļotu dziedzeros, gan kausveida šūnās (Long, 2015).

Tumora nekrozes faktors α (TNF α)

TNF α ir citokīnu grupas iekaisuma mediators, kas ir raksturīgs akūtajai iekaisuma fāzei. TNF α iedarbība ir vērojama gan lokāli iekaisuma vietā, gan arī sistēmiski. Pārsvārā TNF α iekaisuma akūtajā fāzē izdala makrofāgi, tomēr to ekspresē arī limfocīti, tuklās šūnās, endotēlija šūnās un pat nervu šūnās. TNF α ir aprakstīts kā nozīmīgs faktors dažādu autoimūnu un reimatoloģisku slimību, piemēram, reimatoīdā artrīta, Krona slimības u.c., patoģenēzē, kuru ārstēšanā sekmīgi tiek izmantoti TNF α inhibitori. Izdaloties asinsritē, TNF α ietekmē hipotalāmu, stimulējot kortikotropīna izdali, ietekmē termoregulācijas centrus un, izraisot drudzi, mazina apetīti. Aknās tas stimulē iekaisuma akūtās fāzes proteīnu (C reaktīvā proteīna) sintēzi, tam ir aprakstīta arī insulīna rezistenci veicinoša ietekme. Pēkšņa izteikta TNF α palielināšanās asinīs izraisa šoka simptomus, kas varētu būt vērojams smagas bakteriālas infekcijas gadījumā, savukārt ilgstoši paaugstināts TNF α līmenis asinīs var būt vērojams dažādu onkoloģisku saslimšanu gadījumā, un tas var rezultēties vēža slimniekiem raksturīgajā svara zudumā. Lokāli elpceļu gļotādā TNF α visvairāk ir pētīts saistībā ar astmu. Elpceļu audos TNF α izdala makrofāgi, epitēlija šūnas, tuklās šūnas un eozinofilie leukocīti. Lokāli TNF α efekts izpaužas bronhu sekrēcijas pieaugums, asinsvadu dilatācija un plazmas ekstravazācija, līdz ar to arī gļotādas tūskā, MUC5CA gēna ekspresijā. TNF α daudzums korelē ar klīnisko astmas simptomu smagumu (Berry, 2006). Arī deguna gļotādā TNF α lokālā ietekme izpaužas plazmas ekstravazācijā un līdz ar to deguna gļotādas tūskā, ko vēro alerģisku iesnu un akūta rinīta gadījumā, bet dažu kairinātāju, piemēram, pelējuma, ietekmē, TNF α daudzums deguna gļotādas sekrētā samazinās, un

klīniski tas izpaužas sausā, kairinātā deguna gļotādā (Hellgren, 2009). Tātad TNF α izdale un daudzums elpceļu gļotādā atšķiras dažādu saslimšanu un kairinājumu gadījumā un korelē ar klīnisko ainu un simptomu smagumu.

1.5. Antimikrobie peptīdi

Cilvēka elpceļu gļotāda sintezē antimikrobos peptīdus, kam ir nozīmīga loma elpceļu homeostāzes uzturēšanā. Strukturāli antimikrobie peptīdi ir oligopeptīdi, kas sastāv no piecām līdz simts aminoskābēm. Pirmo reizi no dzīvnieku audiem, proti, truša leukocītiem, peptīdu defensīnu izdalīja Hirsch 1956. gadā. Peptīdi darbojas lokāli kā dabīgas antibiotikas, inaktivē gan vīrusus, gan baktērijas, gan sēnītes, un to daudzums izmainās dažādu iekaisumu un, jo īpaši, infekciju gadījumā. Izšķir divas antimikrobo peptīdu grupas – katelcidīnus un defensīnus. Katelcidīnus izdala daudzas šūnas, bet pārsvarā to atrod kaulu smadzeņu audos; tas raksturīgs mieloīdajām šūnām, neitrofilajiem leukocītiem un tuklajām šūnām.

Defensīni ir katjoniski peptīdi, un atkarībā no ķīmiskās struktūras izšķir trīs apakšgrupas: α -defensīnus, β -defensīnus un ϵ -defensīnus. α -defensīnus visbiežāk atrod neitrofilajos leukocītos, tievo zarnu limfoidajos audos, arī uroģenitālā trakta gļotādā. β -defensīni visvairāk atrodami audos, kas saskaras ar apkārtējo vidi, – ādā un gļotādā, tie palīdz regulēt šo audu homeostāzi un pasargā no mikroorganismu invāzijas. ϵ -defensīni cilvēkam nav aprakstīti, bet ir atrasti rēzus pērtiķu neitrofilajos leukocītos (Guaní-Guerra, 2010).

Elpceļu epitēlijā visnozīmīgākais ir β defensīns-2, kurš arī ir visvairāk pētīts saistībā ar dažādām elpceļu saslimšanām. Vīrusu infekcijas, intracelulāras deguna gļotādas epitēlija *Staphylococcus aureus* kolonizācijas, gadījumā deguna gļotādā palielinās β -defensīna daudzums (Proud, 2004; Zanger, 2011). Nav vienota viedokļa par β -defensīna saistību ar deguna polipu attīstību, jo dažādos pētījumos aprakstīti dažādi dati – gan samazināts β defensīna daudzums deguna polipu audos (Ramanathan, 2008), gan neizmainīta β defensīna atrade deguna polipu audos (Pacova, 2004), gan palielināts β defensīna daudzums deguna polipu audos (Chen, 2004). Arī Vegenera granulomatozes slimnieku deguna gļotādā β defensīna daudzums nemainās, lai gan vienlaikus ir vērojama arī *Staphylococcus aureus* kolonizācija deguna gļotādas audos, norādot, ka β defensīna izdale nav tikai infekcijas pazīme, bet tam ir nozīme ir arī cita veida iekaisumu, t. sk. autoimūnu iekaisumu, patoģenēzē (Laudien, 2011).

1.6. Apoptozes nozīme deguna un aizdegunes gļotādā

Apoptoze jeb programmētā šūnu nāve notiek visos cilvēka audos un tai ir nozīme gan audu, gan orgānu, gan arī visa organisma homeostāzē. Apoptozes gadījumā šūnas kodolā notiek DNS fragmentācija, citoplazmas apjoma samazināšanās, membrānu izmaiņas. Apoptotiskā šūna, ejot bojā, neietekmē blakus esošās šūnas. Audu traumas gadījumā var notikt cita veida šūnu nāve, ko sauc par nekrozi, kad, šūnai ejot bojā, no tās citoplazmas izdalās proteāzes, kas var bojāt blakus esošās šūnas, un veidojas sekundārs iekaisuma process. Apoptozi realizē šūnas endopeptidāzes – kaspāzes. Kaspāzes atrodas šūnā neaktīvā veidā un tiek aktivizētas ar specifisku proteīnu vai arī noteiktu receptoru (t. s. “nāves receptoru”) palīdzību. Uz šūnu membrānas, piemēram, dabīgās galējējšūnas var aktivizēt šos receptorus. Pēc attiecīgo ligandu piesaistes prokaspāzes tiek aktivizētas, veidojas aktīvas kaspāzes, kas realizē apoptozi, tādējādi aktīvas kaspāzes granulas šūnā tiek uzskatītas par apoptozes marķieri (Alberts, 2002).

Visvairāk kaspāze ir pētīta saistībā ar embriogēnēzi, dažādu audu tumoru attīstību, tomēr arī iekaisumos vērojama apoptoze kā iekaisuma stadija, kam bieži seko audu remodelācija. Elpceļu gļotādā kaspāze ir pētīta saistībā ar visām iespējamajām iekaisuma slimībām. Hroniska rinīta gadījumā kaspāzes daudzums deguna gļotādas audos pieaug, īpaši hroniska hiperplastiska rinīta gadījumā, taču atrofiska rinīta gadījumā kaspāzes aktivitāte ir mazāk izteikta. Alerģijas gadījumā deguna gļotādā nav vērojama palielināta kaspāzes aktivitāte, kaut arī ir izteiktas iekaisuma pazīmes (Hirt, 2009). Kaspāzes aktivitāte deguna gļotādas audos dažādās iekaisuma stadijās atšķiras. Sākotnēji akūtajā fāzē kaspāzes un līdz ar to arī apoptozes aktivitāte ir samazināta, bet vēlīnajās iekaisuma fāzēs novēro izteiktu kaspāzes daudzuma palielināšanos deguna gļotādas audos (Wang, 2014). Kaspāzes aktivitāte deguna gļotādas audos palielinās dažādu ilgstošu kairinātāju, piemēram, cigarešu dūmu (Comer, 2014) un kokaīna (Trimarchi, 2006), ietekmē.

1.7. Audu remodelācija

Tradicionāli deguna un aizdegunes gļotādas audu remodelācijas morfoloģisko ainu raksturo bazālās membrānas sabiezēšana, dziedzeru hiperplāzija un fibroze.

Matrices metaloproteāzes ir cinku saturošas endoproteāzes, kas atrodamas ārpusšūnu telpā. Tās spēj noārdīt ekstracelulāro matrici, tādējādi pozitīva to atrade liecina par ārpusšūnu matrices pārbūvi jeb audu remodelāciju. Normālai audu

funkcionēšanai un nepieciešamo struktūras atjaunošanos uztur līdzsvars starp matricē metaloproteāzēm un to inhibitoriem. Iekaisuma rezultātā šis līdzsvars tiek izjaukts, tāpēc pieaug endopeptidāžu daudzums ārpusšūnas matricē. Matricē metaloproteāzes ir arī audu sadzīšanas marķieris. Ja audu bojājums ir sterils, infekcija nenotiek, audos atrod mazāk matricē metaloproteāzes, bet brūces sekundāras infekcijas gadījumā audu sadzīšanai pievienojas arī remodeācija, un matricē metaloproteāžu daudzums šādos audos ir lielāks (*Tansavatdi, 2010*). Matricē metaloproteāžu izdale no audzēja šūnām ekstracelulārā telpā tiek saistīta arī ar metastāžu veidošanos. Samazināta matricē metaloproteāžu izdale savukārt var būt saistīta ar dažādām augšanas anomālijām, piemēram, barības vada atrēziju (*Pilmane, 2011*).

Cilvēka elpceļu gļotādās nozīmīgākās metaloproteāzes ir matricē metaloproteāze 2 (MMP-2) un matricē metaloproteāze 9 (MMP-9). Šīs endopeptidāzes spēj noārdīt gandrīz visus saistaudu ārpusšūnu matricē proteīnus, īpaši kolagēnu IV. Arī bazālās membrānas proteīnus – kolagēnu un laminīnu – matricē metaloproteāzes noārda, izdaloties ekstracelulāri gan iekaisuma, gan audzēja metastazēšanās gadījumā (*Liotta, 1990; Karahan, 2009*).

Laminīns ir viens no galvenajiem bazālo membrānu veidojošiem glikoproteīniem. Šobrīd ir aprakstītas vismaz 18 laminīna izoformas, kas sastopamas dažādu audu bazālajā membrānā. Laminīnam saistoties ar kolagēnu, tiek veidota bazālā membrāna, pie kuras ar integrīnu palīdzību piestiprinās šūnas. Iedzimta laminīna defekta vai trūkuma dēļ vērojamas smagas letālas saslimšanas, kam raksturīga bullu un pemfigoidu veidošanās uz ādas un gļotādām. Iegūtu slimību gadījumā, kam raksturīgs vieglāks laminīna sintēzes defekts vai pastiprināta noārdīšanās saista ar dažādām saslimšanām dažādos audos un orgānos, piemēram, aknu cirozes gadījumā novēro defektīva laminīna uzkrāšanos ap aknu asinsvadiem un *vena portae*, astmas gadījumā ir pierādīta laminīna nozīme gludo muskuļšūnu hiperreaktivitātē (*Florea, 2016*).

Arī fibronektīns ir audu ekstracelulārās matricē sastāvdaļa. Fibronektīns ir glikoproteīns, kam ir liela nozīme šūnu mijiedarbībā, adhēzijā, migrācijā un diferenciācijā, tas ir viens no brūču sadzīšanas marķieriem. Akūta iekaisuma, arī akūta alerģiska iekaisuma gadījumā audos atrod maz fibronektīna, bet tā daudzums izteikti palielinās ilgstoša iekaisuma gadījumā, kā arī vizuāli pārmainītu audu, piemēram, deguna gļotādas polipu, gadījumā (*Nakagawa, 1999; Van Crombruggen, 2013*).

1.8. Hroniska rinīta veidi

Pamatojoties uz Eiropas Alerģijas un imunoloģijas akadēmijas izstrādātajām vadlīnijām, tiek izdalīti trīs galvenie hroniska rinīta veidi: alerģiskais rinīts, infekcijas izraisītais rinīts un nealerģiskais / neinfekciozais rinīts (*Roberts, 2013*). Protams, šāds iedalījums ir ļoti vienkāršots, klīniskajā ikdienā visi šie rinītu veidi var pārklāties gan etioloģijas, gan patogēnēzes un simptomu ziņā, tomēr galvenās iezīmes ļauj tos diferencēt vienu no otra, kas ir nepieciešams pareizai un efektīvai terapijai, slimības prognozei un profilaksei.

Eiropas Rinologu asociācijas izstrādātās rekomendācijas hroniska rinīta klasifikācijai nosaka tā sīkāku iedalījumu atkarībā no polipu veidošanās deguna gļotādā (*Fokkens, 2012*).

Alerģisks rinīts

Alerģiskais rinīts ir visvairāk pētītais rinīta paveids ar šobrīd visskaidrāk definētu etioloģiju un patogēnēzi. Alerģisks rinīts ir hroniska elpceļu slimība, kuras pamatā ir kompleksa mijiedarbība starp sensibilizētu organismu un apkārtējās vides faktoriem, kā rezultātā rodas alerģēna un IgE atkarīga lokāla un vispārēja imūnās sistēmas reakcija, kurā iesaistās dažādas imūnās sistēmas šūnas un tiek izdalīti dažādi iekaisuma mediatori un citokīni.

Alerģiska rinīta galvenie klīniskie simptomi ir aizlikts deguns, nieze, šķaudīšana, ūdeņaini izdalījumi no deguna. Simptomu attīstībā nozīme ir sensoro un autonomo nervu šķiedru kairinājumam un imūno šūnu izdalītajiem citokīniem. Parasti alerģiska rinīta pamatā ir imūnglobulīna E atkarīga jeb pirmā tipa alerģiska reakcija. Alerģēni, kas nokļūst uz deguna gļotādas, tiek fagocitēti, un to antigēni prezentēti CD4⁺ šūnām vietējos limfmezglos.

Aktivētās T šūnas izdala citokīnus – interleikīnu 3 (Il-3), interleikīnu 4 (Il-4), interleikīnu 5 (Il-5), interleikīnu 6 (Il-6), interleikīnu 13 (Il-13) un citus. Šo citokīnu ietekmē tiek ražots imūnglobulīns E (IgE) tuklajās šūnās, plazmocītos un bazofilajos leukocītos. Vērojama arī imūnās sistēmas aktivizācija, neuropeptīdiem saistoties ar receptoriem uz tuklajām šūnām (*Pfaar, 2009*). Nozīmīgākie neuropeptīdi, kas tiek izdalīti alerģiska iekaisuma gadījumā deguna gļotādā, ir: P viela, vazodaktīvais intestinālais polipeptīds (VIP) un kalcitonīna gēnam radniecīgais peptīds (CGRP) (*Heppt, 2004*). Deguna gļotādas alerģiska iekaisuma gadījumā sensorās nervu šķiedras izdala P vielu, kas saistās ar neirokinīnu 1. tipa receptoriem deguna gļotādas epitēlijā

šūnās un tuklajās šūnās (Ader, 1995, Kim, 2007). Pacienti ar alerģiskām iesnām P vielas daudzums palielinās arī deguna sekrētā, salīdzinot ar veseliem indivīdiem, kuriem veikts deguna gļotādas sensoro nervu šķiedru kairinājums (Kunkel, 2005).

Ja veselu pacientu deguna gļotādai aplicē P vielu, tad vērojama tipiska alerģiska rinīta simptomu attīstība, turklāt to intensitāte korelē ar P vielas daudzumu, kas tiek eksogēni ievadīts deguna gļotādā (Klimek, 1996).

Viena no tipiskākajām alerģiska iekaisuma pazīmēm ir sensoneirāla hiperreakcija, ko izraisa alerģiskā iekaisuma mediatori, eikosanoidi, citokīni, piemēram, interleikīns-6 (Il-6), interleikīns-1 β , (Il-1 β), tumora nekrozes faktors α (TNF α), neirotropīni – nervu augšanas faktors (NGF), kura tiešais mērķis ir sensorās nervu šķiedras, kas aktivējoties savukārt izdala P vielu. Alerģiska rinīta gadījumā ir iespējamās arī sistēmiskas ar Ig E saistītas reakcijas, kā arī asinīs paaugstinās IgE līmenis (Heppert, 2004).

Hronisks nealerģisks rinīts

Pamatojoties uz Eiropas Rinologu asociācijas 2012. gadā izstrādātajām deguna un deguna blakusdobumu slimību klasifikācijas un diagnostikas vadlīnijām, hronisku nealerģisku rinītu iedala divās apakšgrupās, izdalot hronisku rinītu ar deguna polipiem un hronisku rinītu bez deguna polipiem.

Hronisks rinīts bez deguna polipiem

Galvenie hroniska rinosinusīta bez deguna polipiem simptomi ir: aizlikts deguns, pastiprināti izdalījumi no deguna, galvassāpes vismaz trīs mēnešus un ilgāk. Parasti šī diagnoze ir izslēgšanas diagnoze, kad ir izslēgta gan alerģija, gan bakteriāls iekaisums, gan deguna polipu veidošanās, tomēr pacientam joprojām pastāv minētie simptomi.

Arī par šīs saslimšanas etioloģiju un patoģenēzi, galveno neuropeptīdu un neirotransmiteru iesaisti vēl ir daudz neskaidrību.

Analizējot deguna gļotādas histoloģiju, tiek atrasta gan limfocītu, tuklo šūnu un eozinofīlu infiltrācija, gan sabiezētas bazālās membrānas un gļotu dziedzeru hiperplāzija (Lacroix, 1995). Vairāki autori uzsver, ka patoģenēzes pamatā ir neiroģēnais iekaisums, kam seko audu remodelācija (Baraniuk, 2001; Seerin, 2006), tomēr ir arī pētījumi par intracelulāru stafilokoku infekciju deguna gļotādas šūnās, kas izraisa iepriekš minēto saslimšanu (Bachert, 2012). Iespējams, ka viens no galvenajiem iemesliem, kāpēc ir maz pētījumu un publikāciju par šo rinīta veidu, ir apgrūtināta pacientu audu ieguve pētījumiem. Pacienti ar šo rinīta veidu operācija nav izvēles

terapijas metode, bet dzīvnieku modelis vai šūnu kultūras ne vienmēr ataino pilnīgi precīzu slimības ainu cilvēku deguna gļotādas audos. Ir nepieciešami tālāki pētījumi šī rinīta veida etioloģijas un patogēnēzes izpētei cilvēka deguna gļotādas audos.

Hronisks rinīts ar deguna polipiem

Pamatojoties uz Eiropas Rinologu asociācijas 2012. gadā izdotajām vadlīnijām (*Fokkens, 2012*), hroniska rinosinusīta ar deguna polipiem galvenie diagnostiskie kritēriji ir aizlikts deguns, pastiprināti izdalījumi no deguna, galvassāpes vismaz trīs mēnešus un deguna polipu veidošanās. Deguna polipi veidojas no deguna blakusdobumu (parasti etmoidālo šūnu), augšžokļa dobuma un deguna vidējās ejas gļotādas un ir labi redzami rinoskopijā, tie mehāniski bloķē deguna ejas, kā arī osteomeatālo kompleksu, traucējot normālu deguna blakusdobumu drenāžu.

Hroniska rinīta ar deguna polipu veidošanos patogēnēze ir daudz pētīta un aprakstīta, galvenokārt materiāla vieglās iegūšanas dēļ, jo izvēles metode šā rinīta gadījumā ir operācija, proti, mehāniska deguna gļotādas polipu noņemšana un deguna eju atbrīvošana (*Fokkens, 2012*). Deguna polipu audu histoloģiskajā ainā dominē iekaisuma šūnu infiltrācija gļotādas stromā, epitēlija hiperplāzija. Atkarībā no leukocītu tipa deguna polipu audos leukocītus iedala eozinofilos, neitrofilos un limfocītos. Eiropas populācijā dominē eozinofilo šūnu infiltrācija deguna gļotādas stromā, savukārt Āzijā vairāk sastop neitrofilo leukocītu infiltrāciju deguna gļotādas polipu stromā (*Fokkens, 2012*).

Eozinofilo deguna gļotādas polipu patogēnēze ir saistāma ar alerģisku iekaisumu deguna gļotādā, tos parasti atrod pacientiem ar astmu un aspirīna intoleranci. Hroniska rinīta ar deguna polipiem patogēnēzē pierādīta nozīme ir Il-4, Il-13, TNF α , jo šos citokīnus deguna gļotādas polipu audos konstatē palielinātā daudzumā. Savukārt, ja ir hronisks rinīts bez polipiem, Il-4 daudzums audos ir samazināts. Deguna gļotādas polipu biopātēs konstatē arī apoptozi un audu remodelāciju, palielinātu matrices metaloproteāžu (īpaši metaloproteāzes 2) daudzumu, savukārt hroniska nespecifiska rinīta gadījumā matrices metaloproteāze 2 audos neuzrādās (*Eybilen, 2011*). Matrices metaloproteāžu aktivitāte korelē arī ar hroniska rinosinusīta simptomu smagumu un deguna polipu recidīvu biežumu (*Wang, 2012*).

Idiopātisks rinīts

Viena no biežākajām hroniskajām deguna gļotādas slimībām ir hronisks nespecifisks rinīts, ar kuru slimo pat 17 miljoni Amerikas Savienoto Valstu iedzīvotāju

(Settipane, 2001). Hroniska rinīta diagnoze ir izslēgšanas diagnoze, kas balstās uz pacienta sūdzībām un negatīvu alerģisko atradi, turklāt kā biežākā hroniska nealerģiska rinīta forma ir noteikts vazomotorais rinīts (Settipane, 2001; Smith, 2003), ar to uzsverot simpātiskās nervu sistēmas regulētās asinsvadu reakcijas nozīmi slimības patoģenēzē, tomēr aizvien biežāk vazomotoru rinītu aizstāj ar terminu “idiopātisks rinīts” (Van Rijswijk, 2005).

Idiopātisks rinīts ir izslēgšanas diagnoze, ko piemēro tad, kad pacientam ir izslēgta alerģija, smēķēšana pēdējos sešus mēnešus, deguna polipi šobrīd vai anamnēzē, deguna dobuma anatomiskas deformācijas, piemēram, deviēta deguna starpsiena, deguna blakusdobumu infekcija, grūtniecība vai laktācija, deguna gļotādu ietekmējošu medikamentu lietošana, nav efekta pēc topisko steroīdu saturošu deguna aerosolu lietošanas (Van Rijswijk, 2005). Par idiopātiskā rinīta patoģenēzi un etioloģiju joprojām ir daudz diskusiju, tas bieži tiek dēvēts par “lietussarga diagnozi”, zem kuras paliek visas neskaidrās etioloģijas un patoģenēzes deguna saslimšanas. Ir nepieciešams vairāk pētījumu, kas precizētu gan idiopātiskā rinīta morfoloģisko ainu, gan iesaistītos neiroendokrīnos mehānismus, kas varētu būt idiopātiska rinīta patoģenēzes pamatā.

Kā viens no biežākajiem idiopātiska rinīta mehānismiem tiek minēts neirogēnais iekaisums deguna gļotādā. Deguna gļotādā esošajām sensorajām C šķiedrām piemīt spēja tikt aktivizētām arī antidromiski, proti, impulsu neuropeptīdu izdalei var izraisīt arī lokāls deguna gļotādas kairinājums (bet ne alerģisks). Neuropeptīdu izdalei seko vazodilatācija, asinsvadu caurlaidības palielināšanās, pastiprināta gļotu sekrēcija, kas realizējas tādos klīniskos simptomos kā deguna aizlikums un pastiprināti izdalījumi no deguna. Shematiski neirogēnā iekaisuma patoģenēzes mehānisms attēlots 2. attēlā. Mūsu pētījuma grupas kritēriji atbilst idiopātiskam rinītam, tāpēc šis pētījums palīdzēs izprast idiopātiska rinīta diagnozi arī kopumā.

2. MATERIĀLS UN METODES

Lai realizētu darba mērķi, tika izveidotas divas pacientu grupas:

1. pētāmā grupa – pacienti ar otorinolaringologa apstiprinātu izolētu aizdegunes tecēšanas sindromu – 20 pacienti;
2. kontroles grupa – brīvprātīgi cilvēki, kuriem nekad nav bijušas sūdzības par aizdegunes tecēšanu, otorinolaringologs ir izslēdzis izolētu aizdegunes tecēšanas sindromu – 20 pacienti.

Pētījuma veikšanai ir saņemta 02.09.2010. izsniegta Rīgas Stradiņa universitātes Ētikas komitejas atļauja Nr. E-9 (2).

2.1. Pētāmā grupa - pacienti ar izolētu aizdegunes tecēšanas sindromu

Iekļaušanas kritēriji pētāmajā grupā:

- 1) pacientam ir sūdzības par gļotainiem izdalījumiem no aizdegunes, pastāvīgi kairinošu sajūtu kaklā un aizdegunē vismaz 6 mēnešus;
- 2) objektīvi apskatē konstatēti gļotaini izdalījumi aizdegunē;
- 3) datortomogrāfijā (DT) deguna blakusdobumiem redzams, ka deguna blakusdobumi ir labi pneimatizēti, nav norādes par gļotādas hiperplāziju degunā un deguna blakusdobumos, nav norādes par cistām, polipiem vai citiem veidojumiem deguna dobumā un/vai deguna blakusdobumos;
- 4) ir izslēgta alerģiska rinopātija, pie alergologa veicot ādas testus un nosakot imūnglobulīnu E (IgE) perifērajās asinīs;
- 5) ir izslēgta gastroezofageālā atvīļņa slimība saskaņā ar gastroenterologa konsultāciju un fibrogastroskopijas izmeklējumu.

Izslēgšanas kritēriji pētāmajā grupā:

- 1) apstiprināta jebkāda alerģija, t. sk. alerģiska rinopātija;
- 2) DT deguna blakusdobumiem konstatētas izmaiņas – sabiezēta gļotāda degunā vai deguna blakusdobumos, ir veidojumi deguna dobumā, deguna blakusdobumos;
- 3) gastroezofagālā atvīļņa slimība.

Pētāmajā grupā tika iekļauti pacienti, kuri vēršās Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas konsultatīvajā poliklīnikā pie ausu, kakla un deguna ārsta sakarā ar ilgstošām sūdzībām par gļotainiem izdalījumiem aizdegunē, kairinājuma sajūtu aizdegunē, kaklā, sausu kairinošu klepu, kuru veicina aizdegunes izdalījumi. Pacientus

izmeklēja sertificēts otolaringologs, kurš apstiprināja gļotainus izdalījumus aizdegunē. Apskates laikā tika veikta arī vispārēja otolaringoloģiska izmeklēšana, ievākta anamnēze par citām pacienta saslimšanām dzīves laikā, lietotajiem medikamentiem, simptomu ilgumu, lietoto terapiju. Lai izslēgtu aizdegunes gļotaino izdalījumu saistību ar kādu no aprakstītajām saslimšanām, visiem pacientiem tika nozīmēta datortomogrāfija (DT) deguna blakusdobumiem aksiālā un koronārā projekcijā, alergologa konsultācija, lai izslēgtu alerģisku rinopātiju, gastroenterologa konsultācija, lai izslēgtu gastroezofageālā atvīļņa slimību. Diagnoze “izolēts aizdegunes tecēšanas sindroms” tika noteikta pacientiem, kuriem iepriekš minētie izmeklējumi un speciālistu konsultācijas izslēdza alerģiskas saslimšanas, hronisku rinosinusītu, gastroezofageālā refluksa slimību. Visi pētījumā iekļautie pacienti ar aizdegunes tecēšanas sindromu jau iepriekš bija saņēmuši empīrisku terapiju ar topiskiem intranazāliem steroīdiem, antihistamīniem *per os*, antirefluksa terapiju ar protonu sūkņu inhibitoriem. Pacientiem pēc šīs terapijas nebija vērojama uzlabošanās, subjektīvi pasliktinājās dzīves kvalitāte aizdegunes izdalījumu un kairinājuma, kā arī neefektīvās ārstēšanas dēļ, kas arī bija galvenais iemesls, kādēļ ambulatorie otolaringologi un ģimenes ārsti šos pacientus sūtīja uz universitātes slimnīcas specializēto Otorinolaringoloģijas klīniku.

Pētījumā iekļautie pacienti aizpildīja piekrišanas veidlapu un anketu, kur atzīmēja sūdzību ilgumu un saņemto ārstēšanu.

Lai nodrošinātu personas datu anonimitāti, katrs patients, piekrītot piedalīties pētījumā, tika kodēts, un tādējādi nekur, izņemot pacienta piekrišanas veidlapu, neparādījās pacienta vārds, uzvārds vai dzimšanas dati.

Sīkāku pacientu raksturojumu sk. 2.1. tabulā.

2.1. tabula

Pētāmajā grupā iekļautie pacienti ar izolētu aizdegunes tecēšanas sindromu

Nr.	Dzimums	Vecums, gadi	Simptomu ilgums	Pielietotā terapija
1.	Sieviete	34	* > 2 gadi	Topiskie steroīdi, antihistamīns
2.	Vīrietis	28	1 gadu	Anemizējošie deguna pilieni, topiskie steroīdi, omeprazols 20 mg dienā
3.	Sieviete	33	2 gadus	Anemizējošie deguna pilieni, topiskie steroīdi
4.	Vīrietis	50	3 gadus	Omeprazols 20 mg, topiskie steroīdi. Anemizējošie deguna pilieni

2.1. tabulas turpinājums

Nr.	Dzimums	Vecums	Simptomu ilgums	Pielietotā terapija
5.	Sieviete	34	> 2 gadi	Topiskie steroīdi, antihistamīns
6.	Vīrietis	28	1 gadu	Anemizējošie deguna pilieni, topiskie steroīdi, omeprazols 20 mg dienā
7.	Sieviete	33	2 gadi	Anemizējošie deguna pilieni, topiskie steroīdi
8.	Vīrietis	50	3 gadi	Omeprazols 20 mg, topiskie steroīdi Anemizējošie deguna pilieni
9.	Sieviete	54	3 gadi	Omeprazols 20 mg dienā, topiskie steroīdi, antihistamīni p/o
10.	Sieviete	59	2 gadi	Topiskie steroīdi, omeprazols 20 mg dienā
11.	Sieviete	59	4 gadi	Anemizējošie deguna pilieni, topiskie steroīdi
12.	Vīrietis	51	> 5 gadi	2008. gadā veikta deguna starpsienas operācija, topiskie steroīdi, antihistamīni p/o, Xylomethasolin 0,1% deguna pilieni
13.	Sieviete	28	> 3 gadi	Omeprazols 20 mg 2x dienā, anemizējošie deguna pilieni, topiskie steroīdi
14.	Sieviete	64	> 5 gadi	Omeprazols 20 mg diennaktī, topiskie steroīdi
11.	Sieviete	52	> 2 gadi	Topiskie steroīdi
12.	Sieviete	25	1 gads	Topiskie steroīdi
13.	Sieviete	43	3 gadi	Topiskie steroīdi.
14.	Vīrietis	53	> 2 gadi	Topiskie steroīdi, sistēmiskie antihistamīni
15.	Sieviete	54	3 gadi	Anemizējošie deguna pilieni- <i>Xylomethasolin</i> 0.1%, topiskie steroīdi
16.	Vīrietis	37	> 2 gadi	Omeprazols 20 mg dienā, topiskie steroīdi
17.	Sieviete	40	> 1 gads	Topiskie steroīdi
18.	Sieviete	49	> 3 gadi	Omeprazols 20 mg 2xdienā, topiskie steroīdi
19.	Sieviete	64	> 5 gadus	Anemizējošie deguna pilieni, topiskie steroīdi, omeprazols 20 mg 2 x dienā
20.	Sieviete	50	4 gadi	Topiskie steroīdi, omeprazols 20 mg d x 2 dienā

* > – vairāk nekā.

2.2. Kontroles grupa

Kontroles grupā tika iekļauti brīvprātīgi PSKUS Otorinolaringoloģijas klīnikas pacienti, kuriem nekad nav bijis sūdzību par aizdegunes tecēšanas sindromu. Visiem kontroles grupā iekļautajiem cilvēkiem tika veikta plānveida deguna starpsienas operācija sakarā ar sūdzībām par apgrūtinātu deguna elpošanu. Lielākajai daļai (n = 11) pacientu deguna starpsienas deformācija bija izveidojusies pēc deguna traumas, deguna kaulu lūzuma, 9 pacienti deguna traumu anamnēzē noliedza. Visi pacienti pirms iekļaušanas pētījumā tika izmeklēti, un tika izslēgts izolēts aizdegunes tecēšanas sindroms.

Iekļaušanas kritēriji kontroles grupā:

- 1) pacientam šobrīd nav un nekad nav bijušas sūdzības par ilgstošiem gļotainiem izdalījumiem aizdegunē, svešķermeņa sajūtu kaklā un aizdegunē;
- 2) DT izmeklējumā – deguna blakusdobumi labi pneimatizēti, nav liecību par veidojumiem deguna dobumā, deguna blakusdobumos, sabiezētu gļotādu, cistām, polīpiem;
- 3) šobrīd nav un pēdējo trīs mēnešu laikā nav bijuši deguna blakusdobumu iekaisumi;
- 4) nav alerģijas, nav alerģisku iesnu.

Izslēgšanas kritēriji iekļaušanai kontroles grupā:

- 1) deguna gļotādas hiperplāzija;
- 2) deguna blakusdobumu hronisks vai akūts iekaisums;
- 3) gastroezofageālā atvīļņa slimība.

Arī kontroles grupā iekļautie cilvēki aizpildīja gan piekrišanas veidlapu dalībai pētījumā, gan anketu par sūdzībām un iepriekš lietoto ārstēšanu. Lai realizētu personas datu aizsardzību, arī kontroles grupā iekļautie cilvēki tika apzīmēti ar kodu, tādējādi saglabājot datu anonimitāti.

Sīkāku kontroles grupā iekļauto cilvēku raksturojumu sk. 2.2. tabulā.

Kontroles grupā iekļautie cilvēki

Nr.	Dzimums	Vecums	Simptomu ilgums	Pielietotā terapija
1.	Sieviete	36 gadi	Nav sūdzību par izdalījumiem aizdegunē	Flutikazona proprionāts 100 µg dienā, lai mazinātu deguna obstrukcijas sajūtu
2.	Vīrietis	28 gadi	Nav sūdzību par izdalījumiem aizdegunē	<i>Xylometazolin</i> 0,1% vairākas reizes dienā, lai mazinātu deguna obstrukcijas sajūtu
3.	Vīrietis	18 gadi	Nav sūdzību par izdalījumiem aizdegunē	nav
4.	Sieviete	25 gadi	Nav sūdzību par izdalījumiem aizdegunē	nav
5.	Sieviete	40 gadi	Nav sūdzību par izdalījumiem aizdegunē	nav
6.	Vīrietis	34 gadi	Nav sūdzību par izdalījumiem aizdegunē	<i>Xylometazolin</i> 0,1% vairākas reizes dienā, lai mazinātu deguna obstrukcijas sajūtu
7.	Sieviete	42 gadi	Nav sūdzību par izdalījumiem aizdegunē	Flutikazona proprionāts 100 µg dienā, lai mazinātu deguna obstrukcijas sajūtu
8.	Sieviete	28 gadi	Nav sūdzību par izdalījumiem aizdegunē	nav
9.	Vīrietis	40 gadi	Nav sūdzību par izdalījumiem aizdegunē	<i>Xylometazolin</i> 0,1% vairākas reizes dienā, lai mazinātu deguna obstrukcijas sajūtu
10.	Vīrietis	22 gadi	Nav sūdzību par izdalījumiem aizdegunē	nav
11.	Vīrietis	51 gadi	Nav sūdzību par izdalījumiem aizdegunē	Flutikazona proprionāts 100 µg dienā, lai mazinātu deguna obstrukcijas sajūtu
12.	Sieviete	31 gadi	Nav sūdzību par izdalījumiem aizdegunē	Flutikazona proprionāts 100 µg dienā, lai mazinātu deguna obstrukcijas sajūtu
13.	Vīrietis	39 gadi	Nav sūdzību par izdalījumiem aizdegunē	nav
14.	Vīrietis	43 gadi	Nav sūdzību par izdalījumiem aizdegunē	nav
15.	Vīrietis	28 gadi	Nav sūdzību par izdalījumiem aizdegunē	<i>Xylometazolin</i> 0,1% deguna pilieni vairākas reizes dienā, lai mazinātu deguna obstrukcijas sajūtu
16.	Vīrietis	26 gadi	Nav sūdzību par izdalījumiem aizdegunē	nav

Nr.	Dzimums	Vecums	Simptomu ilgums	Pielietotā terapija
17.	Vīrietis	38 gadi	Nav sūdzību par izdalījumiem aizdegunē	nav
18.	Vīrietis	48 gadi	Nav sūdzību par izdalījumiem aizdegunē	nav
19.	Vīrietis	43 gadi	Nav sūdzību par izdalījumiem aizdegunē	nav
20.	Vīrietis	25 gadi	Nav sūdzību par izdalījumiem aizdegunē	Flutikazona proprionāts 100 µg dienā, lai mazinātu deguna obstrukcijas sajūtu

2.3. Izmeklēšanas metodes

Deguna un aizdegunes gļotādas biopsija

Biopsija abu grupu pacientiem tika veikta vienā un tajā pašā lokalizācijā – no deguna apakšējās gliemežnīcas vidējās daļas labajā pusē un no aizdegunes velves tās vidusdaļā.

Pētāmās grupas pacientiem biopsija tika veikta lokālā anestēzijā fibroendoskopa un redzes kontrolē, bet kontroles grupas indivīdiem biopsija tika veikta vispārējā anestēzijā redzes kontrolē pirms deguna starpsienas operācijas uzsākšanas.

Pacientam tika izskaidrota procedūras būtība un saņemta rakstiska piekrišana biopsijas veikšanai.

Procedūras apraksts: Nazofaringoskopa kontrolē lokalizē biopsijas vietu. Biopsijas vietā ar bajonetes tipa pinceti aplicē 2% dikaīna šķīdumā samērcētu vates tamponu 5 minūtes vai injicē 1 ml 1% lidokaīna šķīduma vietējās anestēzijas panākšanai. Ar mazajām lodziņa standziņām nokniebj nelielu gļotādas audu gabaliņu 1 × 2 mm diametrā no deguna apakšējās gliemežnīcas vidusdaļas un aizdegunes velves vidējās daļas. Hemostāze spontāna. Netika novērots neviens asiņošanas gadījums no biopsijas vietas nedz pētāmajā, nedz kontroles grupā.

Biopsijā iegūtos gļotādas audu gabaliņus nekavējoties fiksēja iepriekš sagatavotā *Stefanini* šķīdumā (10% formaldehīds un 0,2% pikrīnskābe 0,1 M fosfāta buferis (pH 7,2) (*Erjelfält*, 1995)) un uzglabāja (ne ilgāk kā 72 h) ledusskapī +4 °C temperatūrā, līdz biopsijā iegūtie deguna un aizdegunes gļotādas audu paraugi tika nogādāti Rīgas Stradiņa universitātes Anatomijas un antropoloģijas institūta Morfoloģijas laboratorijā, kur tika veikta tālākā audu apstrāde un izmeklēšana.

Rutīnas histoloģiskās izmeklēšanas metode

Deguna un aizdegunes gļotādas audu biopsijā iegūtais materiāls pēc fiksēšanas *Stefanini* šķīdumā Morfoloģijas laboratorijā tika dehidratēts un ieguldīts parafrīna blokos. No šiem blokiem tika izgatavoti 5 µm biezi griezumumi, kurus krāsoja ar hematoksilīnu un eozīnu (*Fischer*, 2006) Vispirms tika veikta gļotādas audu deparafinizācija, kurai sekoja 7 minūšu ilga audu krāsošana ar hematoksilīnu (*Mayers Hematoxylin*, *Bio optica*, Itālija; kods 05M06002). Pēc tam deguna un aizdegunes gļotādas biopsijas materiāls 10 minūtes tika skalots tekošā ūdenī un 2 minūtes krāsots ar eozīnu (*Eosin Y Alcoholic Solution*, *Bio optica*, Itālija; kods 05B1003). Pēc īslaicīgas audu paraugu skalošanas tekošā ūdenī 2–3 minūtes, tika veikta audu dehidratācija ar 70° etilspirta šķīdumu, kam sekoja 5 minūšu ilga dehidratācija ar 90° etilspirta šķīdumu. Pēc tam deguna un aizdegunes gļotādas audu materiālu uz 10 minūtēm pārklāja ar karboksilolu, bet pēc tam preparātus pārklāja ar ksilolu un polistirolu. Audu apstrāde tika pabeigta, nosedzot tos ar segstikliņu. Pēc šīs krāsošanas metodes šūnu acidofilās daļas krāsojās no rozā līdz tumši sarkanam, bet bazofilās daļas bija zili violetas (*Fischer*, 2006; *Young*, 2006). Preparātu izpētei tika lietots *Leica DC300F* mikroskops.

Imūnhistoķīmiskā (biotīna-streptavidīna) audu izmeklēšanas metode

Uzreiz pēc biopsijas veikšanas, deguna un aizdegunes gļotādas audu gabaliņi tika fiksēti *Stefanini* šķīdumā. RSU Anatomijas un antropoloģijas institūta Morfoloģijas laboratorijā šie audu gabaliņi tika 12 stundas skaloti tiroīda buferī, kas saturēja 10% saharozi, un atūdeņoti, bet pēc tam audi tika ieguldīti parafrīnā un ar mikrotomu sagriezti 3 – 5 µm biezus griezumus. Griezumus krāsoja pēc biotīna-streptavidīna metodes (*Hsu et al*, 1981).

Imūnhistoķīmisko krāsošanu veica saskaņā ar šādu protokolu:

- Deparafinizācija;
- Skalošana spirtā un ūdenī;
- Skalošana 10 minūtes mazgāšanas buferī (TRIS buferis);
- 5 minūtes paraugus vāra EDTA buferī paaugstinātā temperatūrā mikroviļņu krāsnī;
- Atdzesētu paraugu skalošana divreiz pa 5 minūtēm mazgāšanas buferī (TRIS buferis);
- Paraugu apstrāde 10 minūtes ar 3% ūdeņraža peroksīdu;

- Paraugu skalošana destilētā ūdenī, pēc tam divreiz pa 5 minūtēm skalojot mazgāšanas buferī (TRIS buferis);
- Fona krāsojuma mazināšana ar normālu bloķēšanas serumu 20 minūšu ilgumā;
- Paraugu 1 stundu ilga apstrāde ar primārām antivielām, kas minētas 2.3. tabulā;
- Paraugu skalošana 10 minūtes mazgāšanas buferī (TRIS buferis);
- Paraugu krāsošana 30 minūtes ar *LSAB + LINK* ar biotīnu saistītām sekundārām antivielām (kods K1015, *DakoCytomation*, Dānija);
- Paraugu skalošana 5 minūtes mazgāšanas buferī (TRIS buferis).
- Paraugu apstrāde 25 minūtes ar *LSAB + KIT* ar enzīmu peroksidāzi saistītu streptavidīnu (kods K0690, *DakoCytomation*, Dānija);
- Paraugu skalošana 5 minūtes mazgāšanas buferī (TRIS buferis);
- Paraugu apstrāde 10 minūtes ar *DAB* substrāta hromogēno sistēmu (kods K3468, *DakoCytomation*, Dānija), panākot pozitīvo struktūru krāsojumu brūnā krāsā;
- Paraugu skalošana tekošā ūdenī;
- Paraugu krāsošana 2 minūtes ar hematoksilīnu (*Mayers Hematoxylin*, *Bio optica*, Itālija, kods 05M06002).

Deguna un aizdegunes gļotādas audu biopsijas materiālā ar imūnhistoķīmiskām metodēm noteiktie neuropeptīdi, citokīni, apoptozes, iekaisuma un remodelācijas marķieri, izmantotās antivielas, to atšķaidījums un kods redzams 2.3. tabulā.

2.3. tabula

Pētījumā izmantotās antivielas un to tehniskie dati

Faktors	Kods	Iegūts no	Atšķaidījums	Ražotājs
PGP 9.5	Z5116	truša	1:600	<i>DAKO</i> (Dānija)
CGRA	A0430	truša	1:400	<i>DAKO</i> (Dānija)
NPY	B48-100	truša	1:10	<i>DAKO</i> (Dānija)
VIP	Ab22736	truša	1:400	<i>Abcam</i> (Lielbritānija)
Kaspāze	Ab52951	peles	1:100	<i>Abcam</i> (Lielbritānija)
MMP-2	AF902	kazas	1:100	<i>RD Systems</i> (Vācija)
MMP-9	AF902	truša	1:250	<i>RD Systems</i> (Vācija)

2.3. tabulas turpinājums

Faktors	Kods	Iegūts no	Atšķaidījums	Ražotājs
Il-6	Sc-73319	peles	1:100	<i>Santa Cruz Biotechnology (ASV)</i>
Il-10	Ab-34843	truša	1:400	<i>Abacam (Lielbritānija)</i>
TNF α	P23563	peles	1:100	<i>RnD Systems (Vācija)</i>
β defensīns	AF2758	kazas	1:100	<i>RnD Systems (Vācija)</i>
NFkB	Sc-109	truša	1:200	<i>Santa Cruz Biotechnology (ASV)</i>
Laminīns	LS-C49219	peles	1:100	<i>Lifespan (Spānija)</i>
Fibronektīns	A0245	truša	1:100	<i>Invitrogen (ASV)</i>
Kolagēns IV	Clone-CIV94	peles	1:30	<i>Invitrogen (ASV)</i>
CGRP	281328	truša	1:20	<i>Quartet (Vācija)</i>

PGP 9.5 – proteīna gēna produkts; CGRA – hronogranīns A; NPY – neuropeptīds tirozīns; VIP – vazoaktīvais intestinālais polipeptīds; MMP-2 – matricas metaloproteāze 2; MMP-9 – matricas metaloproteāze 9; Il-6 – interleikīns 6; Il-10 – interleikīns 10; TNF α – tumora nekrozes faktors alfa; NFkB – nukleārais faktors kapa beta; CGRP – kalcitonīna gēnam radniecīgais peptīds.

2.4. Datu uzskaites metodes

Imūnhistoķīmiskajā audu analīzē imūnpozitīvo struktūru noteikšanai un uzskaitēi tika izmantota puskvantitatīvā skaitīšanas metode, kas tiek plaši lietota morfoloģiskajos audu pētījumos un ļauj saskaitīt ne tikai kādas noteiktas bioloģiski aktīvas vielas relatīvo daudzumu audos vispār, bet arī uzskaitīt tās lokalizāciju konkrētās audu vietās, proti, ap asinsvadiem, dziedzeriem, epitēlijā (Pilmane, 1998). Pozitīvo struktūru biežums tika izvērtēts trīs nejaušos redzes laukos. Puskvantitatīvās metodes apzīmējumi un skaidrojumi atrodami 2.4. tabulā.

2.4. tabula

Imūnhistoķīmiski pozitīvo struktūru uzskaitīšanas kritēriji

Apzīmējums	Pārveide skaitļos statistiskajai analīzei	Skaidrojums
-	0	Nav atrasta neviena imūnpozitīva struktūra redzes laukā
0/+	0,5	Retas pozitīvas struktūras redzes laukā
+	1	Maz pozitīvu struktūru redzes laukā
++	2	Vidēji daudz imūnpozitīvu struktūru redzes laukā

Apzīmējums	Pārveide skaitļos statistikajai analīzei	Skaidrojums
+++	3	Daudz imūnpozitīvu struktūru redzes laukā
++++	4	Ļoti daudz imūnpozitīvu struktūru redzes laukā.

Adaptēts pēc Pilmane, 1998.

2.5. Datu statistiskās apstrādes metodes

Audu strukturālās izmaiņas tika analizētas, izmantojot aprakstošās statistikas metodes (Teibe, 2007).

Imūnhistoķīmiskajā krāsojumā ar puskvantitatīvo metodi iegūtie rezultāti tika pārveidoti absolūtos skaitļos (sk. 2.4. tabulu), statistiskai datu apstrādei tika izmantotas neparametriskās statistikas metodes. Katram pētījumā noteiktajam neuropeptīdam tika rēķināti mediānie rādītāji un percentīles, kuras tālāk tika izmantotas konkrētā neiroendokrīnā marķiera daudzuma salīdzināšanai gan starp pētāmo un kontroles grupu (Kruskala–Vallisa tests), gan arī grupas ietvaros, proti vai ir statistiski ticamas atšķirības neuropeptīda relatīvajā daudzumā starp deguna un aizdegunes gļotādas audiem (Spīrmēna tests). Par statistiski ticamu tika uzskatīta p vērtība, kas mazāka par 0,05 (Teibe, 2007).

Statistiskā analīze tika veikta, izmantojot *Statistica* 2.0 programmu (Dell, ASV).

3. REZULTĀTI

3.1. Rutīnas morfoloģijas dati

Visos preparātos gan no mērķa, gan kontroles grupas bija redzams daudzrindu skropstiņepitēlijs, bazālā membrāna un zemgļotādas *lamina propria* ar asinsvadiem un zemgļotādas dziedzeriem.

Deguna un aizdegunes gļotādas audu morfoloģiskā analīze kontroles grupas indivīdiem

Kontroles grupas indivīdu deguna gļotādas paraugos lielākoties bija redzama nepārmainīta augšējo elpceļu gļotādas struktūra, kas bija veidota no daudzrindu skropstiņepitēlija, bazālās membrānas un *lamina propria* (sk. 1. mikrofotogrāfiju pielikumā). Arī aizdegunes gļotādas paraugos bija nepārmainīta augšējo elpceļu gļotāda ar saglabātām un skaidri diferencējamām gļotādas struktūrām, proti, respiratoro epitēliju, bazālo membrānu un *lamina propria* (sk. 2. mikrofotogrāfiju pielikumā).

Gļotādas audu morfoloģiskā analīze pacientiem ar izolētu aizdegunes tecēšanas sindromu

Pacientu grupā ar izolētu aizdegunes tecēšanas sindromu, nevienā no gļotādas paraugiem netika atrasta nepārmainīta deguna vai aizdegunes gļotādas struktūra. Deguna gļotādā pacientiem tika konstatēta epitēlija bazālo šūnu hiperplāzija, sabiezējusi bazālā membrāna, limfocītu intraepitēliāla infiltrācija un zemgļotādas gļotu dziedzeru hiperplāzija. Atsevišķiem pacientiem konstatēja arī arteriolu sienīņu sklerozi (sk. 3. mikrofotogrāfiju pielikumā).

Pacientiem ar izolētu aizdegunes tecēšanas sindromu aizdegunes gļotādā tika atrastas vēl izteiktākas hroniska iekaisuma pazīmes, salīdzinot ar atradi deguna gļotādā. Arī aizdegunes gļotādā bija vērojama epitēlija bazālo šūnu hiperplāzija, sabiezējusi bazālā membrāna un vēl izteiktāka zemgļotādas dziedzeru hiperplāzija, atsevišķos paraugos bija redzama arteriolu sienīņas sabiezēšana (sk. 4. mikrofotogrāfiju pielikumā).

Rutīnas morfoloģisko datu salīdzinājums kontroles un pacientu deguna un aizdegunes audos apkopots 3.1. tabulā.

Gļotādas rutīnas histoloģiskā atrade pacientu grupas un kontroles grupas deguna un aizdegunes gļotādā

Morfoloģiskā atrade	Kontroles grupas deguna gļotādā	Pacientu deguna gļotādā	Kontroles grupas aizdegunes gļotādā	Pacientu aizdegunes gļotādā
Epitēlija hiperplāzija	+	++	+	+++
Bazālās membrānas sabiezēšana	+	++	+	+++
Limfocītu infiltrācija stromā	+	++	+	++
Gļotu dziedzeru hiperplāzija	+	++	+	+++

+ maz pozitīvu struktūru redzes laukā; ++ vidēji daudz struktūru redzes laukā; +++ daudz pozitīvu struktūru redzes laukā.

3.2. Audu neiroendokrīnās invāzijas marķieris – proteīna gēna produkts 9.5 (PGP 9.5)

Kontroles grupas gļotādas audu analīze

Kontroles grupas gļotādā vērojām maz izteiktu proteīna gēna produktu 9.5 atradi gļotādas audos. Deguna gļotādā bija maz PGP 9.5 pozitīvu (+) nervu šķiedru redzes laukā. Pārsvarā proteīna gēna produktu 9.5 saturošās nervu šķiedras bija redzamas zemgļotādā ap dziedzeriem un asinsvadiem (sk. 5. mikrofotogrāfiju pielikumā). Aizdegunes gļotādas audos kontroles grupas cilvēkiem tika atrastas vidēji daudz (++) proteīna gēna produktu 9.5 saturošu nervu šķiedru. Pārsvarā šīs PGP 9.5 imūnpozitīvās nervu šķiedras tika atrastas zemgļotādā ap gļotu dziedzeriem, tomēr jāatzīmē, ka tās tika atrastas visos gļotādas slāņos, gan epitēlijā, gan zemgļotādā (sk. 6. mikrofotogrāfiju pielikumā).

Gļotādas audu analīze pacientiem ar izolētu aizdegunes tecēšanas sindromu

Deguna gļotādā pacientiem ar izolētu aizdegunes tecēšanas sindromu caurmērā tika atrasts daudz PGP 9.5 imūnpozitīvu nervu šķiedru redzes laukā (+++), īpaši ap asinsvadiem un gļotu dziedzeriem zemgļotādā (sk. 7. mikrofotogrāfiju pielikumā).

Atrade mērķa grupas pacientiem variēja no maz (+) PGP 9.5 imūnpozitīvām nervu šķiedrām redzes laukā līdz ļoti daudz (+++++) PGP 9.5 saturošām nervu šķiedrām redzes laukā.

Savukārt aizdegunes gļotādas paraugos vēroja vēl izteiktāku neiroendokrīnās inervācijas aktivitāti, proti, bija daudz (+++) proteīngēnvielu 9.5 saturošu nervu šķiedru. Pārsvarā PGP 9.5 imūnpozitīvās nervu šķiedras lokalizējās ap zemgļotādas dziedzeriem un asinsvadiem pacientu aizdegunes gļotādā (sk. 8. un 9. mikrofotogrāfiju pielikumā).

Pacientiem ar izolētu aizdegunes tecēšanas sindromu ir statistiski ticami vairāk proteīna gēna produktu 9.5 saturošu nervu šķiedru gan deguna, gan aizdegunes gļotādā salīdzinot ar kontroles grupas cilvēkiem (sk. 3.2. tabulu).

3.2. tabula

Proteīna gēna produkts (PGP 9.5) deguna un aizdegunes gļotādā

PGP 9.5 lokalizācija Statistikas parametri	Kontroles grupas deguna gļotādā	Pacientu deguna gļotādā	Kontroles grupas aizdegunes gļotādā	Pacientu aizdegunes gļotādā
Mediānais daudzums	1,0	3,0	2,0	3,0
25.000 percentīles	1,0	2,0	1,0	3,0
75.000 percentīles	1,0	3,0	2,0	3,0
Kruskala–Vallisa tests	p = 0,0001		p = 0,0001	

Pacientiem ar izolētu aizdegunes tecēšanas sindromu tika konstatētas arī statistiski ticamas atšķirības proteīna gēna produkta 9.5 sadalījumā starp deguna un aizdegunes audi, proti, pamatojoties uz Spīrmena rangu analīzi, statistiski ticami redzams, ka aizdegunes gļotādas audos ir vairāk PGP 9.5 saturošu nervu šķiedru ($p = 0,002966$). Šāda atšķirība netika konstatēta kontroles grupā ($p = 0,528757$).

3.3. Hromogranīns A

Kontroles grupas gļotādas audu analīze

Kontroles grupas cilvēku deguna gļotādas paraugos tika atrasts maz (+) hromogranīna A granulas saturošu šūnu. Šīs šūnas lokalizējas zemgļotādas dziedzeru epitēlijā (sk. 10. mikrofotogrāfiju pielikumā).

Aizdegunes gļotādā kontroles grupas cilvēkiem tika konstatētas maz (+) hromogranīna A granulu saturošu šūnu redzes laukā, pārsvarā zemgļotādas dziedzeros (sk. 11. mikrofotogrāfiju pielikumā). Ar Spīrmena rangu testa palīdzību neatradām

statistiski ticamu atšķirību hromogranīna A saturošu šūnu daudzumā kontroles grupas deguna un aizdegunes gļotādā.

Gļotādas audu analīze pacientiem ar izolētu aizdegunes tecēšanas sindromu

Pacientiem ar izolētu aizdegunes tecēšanas sindromu deguna gļotādā tika atrasts vidēji daudz (++) hromogranīna A granulu saturošu šūnu redzes laukā. Hromogranīna A granulas tika atrastas deguna gļotādas epiteliocītos un zemgļotādas dziedzeru šūnās (sk. 12. mikrofotogrāfiju pielikumā).

Pacientu aizdegunes gļotādā tika atrasts daudz (+++) hromogranīna A granulas saturošu struktūru ap sklerotizētiem asinsvadiem (sk. 13. mikrofotogrāfiju pielikumā). Analizējot hromogranīna A sadalījumu grupas ietvaros, netika konstatētas statistiski ticamas atšķirības hromogranīna A saturošu šūnu daudzumā ($p = 0,062772$).

Iegūto datu statistiskā analīze uzrādīja statistiski ticami lielāku hromogranīna A daudzumu gan deguna, gan aizdegunes gļotādā pacientiem ar izolētu aizdegunes tecēšanas sindromu salīdzinot ar kontroles grupu (sk. 3.3. tabulu).

3.3. tabula

Hromogranīns A deguna un aizdegunes gļotādā

Hromogranīna A lokalizācija Statistikas parametri	Kontroles grupas deguna gļotādā	Pacientu deguna gļotādā	Kontroles grupas aizdegunes gļotādā	Pacientu aizdegunes gļotādā
Mediānais daudzums	1,0	2,0	1,0	3,0
25.000 percentīles	0,0	2,0	1,0	3,0
75.000 percentīles	1,0	2,0	1,0	3,0
Kruskala–Vallisa tests	$p = 0,0001$		$p = 0,0001$	

3.4. Vazoaktīvais intestinālais polipeptīds (VIP)

Kontroles grupas gļotādas audu analīze

Kontroles grupas cilvēku deguna gļotādas paraugos vidēji tika konstatētas retas (0/+) VIP imūnpozitīvas nervu šķiedras redzes laukā (sk. 14. mikrofotogrāfiju pielikumā), bet atsevišķi gļotādas paraugi nesaturēja pat nevienu (0) VIP imūnpozitīvu nervu šķiedru.

Aizdegunes gļotāda kontroles grupas cilvēkiem saturēja maz (+) VIP saturošu nervu šķiedru redzes laukā (+). Kontroles grupas cilvēku aizdegunes gļotādā VIP pozitīvas nervu šķiedras pārsvarā tika atrastas ap zemgļotādas asinsvadiem (sk. 15. mikrofotogrāfiju pielikumā).

Spīrmena rangu tests kontroles grupai neuzrādīja statistiski ticamu atšķirību starp degunu un aizdeguni VIP imūnpozitīvo nervu šķiedru daudzumā kontroles grupas pacientiem ($p = 0,299690$).

Gļotādas audu analīze pacientiem ar izolētu aizdegunes tecēšanas sindromu

Šo pacientu deguna gļotādā tika konstatēts vidēji daudz (++) VIP saturošu nervu šķiedru redzes laukā; tās pārsvarā lokalizējās ap asinsvadiem, lai gan bija atrodamas arī ap gļotu dziedzeriem. Tomēr šajā grupā tika novērota arī vislielākā VIP imūnpozitīvo nervu šķiedru daudzuma variabilitāte. Pacientiem, kuriem bija vērojami sklerotizēti asinsvadi zemgļotādā, VIP saturošo struktūru daudzums sasniedza pat daudz (+++) imūnpozitīvo nervu šķiedru redzes laukā (sk. 16. mikrofotogrāfiju pielikumā). Tomēr bija arī pacienti, kuru deguna gļotādā vēroja tikai retas (0/+) VIP saturošas nervu šķiedras redzes laukā.

Aizdegunes gļotādā pacientiem ar izolētu aizdegunes tecēšanas sindromu varēja novērot vidēji daudz (++) VIP saturošu nervu šķiedru, kas pārsvarā lokalizējās ap asinsvadiem (sk. 17. mikrofotogrāfiju pielikumā).

Salīdzinot VIP imūnpozitīvo nervu šķiedru daudzumu pacientu grupas ietvaros, netika iegūti statistiski ticami rezultāti, ka pacientiem ar aizdegunes tecēšanas sindromu, aizdegunes gļotādā būtu vairāk VIP saturošu nervu šķiedru nekā to pašu pacientu deguna gļotādā (Spīrmena tests, $p = 0,608158$).

Taču, salīdzinot grupas, tika konstatēts, ka pacientiem ar izolētu aizdegunes tecēšanas sindromu VIP imūnpozitīvās nervu šķiedras deguna un aizdegunes gļotādā tika konstatētas statistiski ticami vairāk nekā kontroles grupas deguna un aizdegunes gļotādā (sk. 3.4. tabulu).

3.4. tabula

Vazoaktīvais intestīnālais polipeptīds (VIP) deguna un aizdegunes gļotādā

VIP lokalizācija Statistikas parametri	Kontroles deguna gļotādā	Pacientu deguna gļotādā	Kontroles aizdegunes gļotādā	Pacientu aizdegunes gļotādā
Mediānais daudzums	0,0	1,0	1,0	2,0
25.000 percentīles	0,0	1,0	1,0	2,0
75.000 percentīles	0,0	1,0	1,0	2,0
Kruskala–Vallisa tests	$p = 0,0004$		$p = 0,0001$	

3.5. Neuropeptīds Y

Kontroles grupas gļotādas audu analīze

Kontroles grupas cilvēku deguna gļotādā vidēji tika atrastas tikai retas (0/+) neuropeptīdu Y saturošas nervu šķiedras (sk. 18. mikrofotogrāfiju pielikumā). Aizdegunes gļotādā kontroles grupas cilvēkiem tika konstatēts maz (+) neuropeptīdu Y saturošu nervu šķiedru redzes laukā. Pārsvarā tās lokalizējās ap zemgļotādas dziedzeriem (sk. 19. mikrofotogrāfiju pielikumā).

Izmantojot Spīrmēna rangu testu, netika konstatētas statistiski ticamas atšķirības neuropeptīda Y relatīvajā daudzumā deguna un aizdegunes gļotādā kontroles grupas pacientiem.

Gļotādas audu analīze pacientiem ar izolētu aizdegunes tecēšanas sindromu

Pacientiem ar izolētu aizdegunes tecēšanas sindromu deguna gļotādā vidēji tika atrasts maz (+) neuropeptīdu Y saturošu nervu šķiedru, kas lokalizējās ap zemgļotādas dziedzeriem, tomēr atsevišķiem pacientiem tika atrasts daudz (+++) līdz ļoti daudz (+++++) NPY imūnpozitīvu nervu šķiedru (sk. 20. mikrofotogrāfiju pielikumā).

Aizdegunes gļotādā pacientiem ar izolētu aizdegunes tecēšanas sindromu caurmērā vēroja vidēji daudz (++) NPY imūnpozitīvu nervu šķiedru redzes laukā. Pārsvarā NPY saturošās nervu šķiedras lokalizējās ap zemgļotādas dziedzeriem un asinsvadiem (sk. 21. mikrofotogrāfiju pielikumā).

Salīdzinot iegūtos rezultātus grupas ietvaros, netika iegūti statistiski ticami rezultāti, ka neuropeptīda Y imūnpozitīvu nervu šķiedru daudzums pacientu aizdegunes gļotādā būtu lielāks nekā deguna gļotādā, $p = 0,150069$ (Spīrmēna tests).

Salīdzinot abu grupu pacientu datus, tika iegūtas statistiski ticamas atšķirības, proti, neuropeptīds Y statistiski ticami vairāk tika atrasts pacientiem ar izolētu aizdegunes tecēšanas sindromu, atšķirības bija statistiski ticamas gan deguna, gan aizdegunes gļotādas audos (sk. 3.5. tabulu).

Neuropeptīds Y (NPY) deguna un aizdegunes gļotādā

NPY lokalizācija Statistikas parametri	Kontroles grupas deguna gļotādā	Pacientu deguna gļotādā	Kontroles grupas aizdegunes gļotādā	Pacientu aizdegunes gļotādā
Mediānais daudzums	0,0	1,0	1,0	2,0
25.000 percentīles	0,0	1,0	1,0	2,0
75.000 percentīles	0,0	1,0	1,0	2,0
Kruskala–Vallisa tests	p = 0,0001		p = 0,0001	

3.6. P viela (SP)**Kontroles grupas gļotādas audu analīze**

Kontroles grupas cilvēku gļotādas audos tika atrastas vien retas (0/+) P vielu saturošas nervu šķiedras redzes laukā, kas, līdzīgi kā mērķa grupas pacientiem, lokalizējās pārsvarā ap zemgļotādas dziedzeriem.

Arī aizdegunes gļotādā atrade bija līdzīga, tur tika atrastas tikai retas (0/+) P vielu saturošas struktūras redzes laukā (sk. 22. mikrofotogrāfiju pielikumā).

Gļotādas audu analīze pacientiem ar izolētu aizdegunes tecēšanas sindromu

Pacientiem ar izolētu aizdegunes tecēšanas sindromu deguna gļotādā tika atrastas tikai retas (0/+) P vielu saturošas nervu šķiedras, kuras lokalizējās ap zemgļotādas dziedzeriem (sk. 23. mikrofotogrāfiju pielikumā).

Arī aizdegunes gļotādas audos pacientiem tika atrastas retas (0/+) P vielu saturošas nervu šķiedras, kas lokalizējās ap zemgļotādas dziedzeriem.

Kopumā P vielas atrade gan pacientiem, gan kontroles grupas cilvēkiem neuzrādīja statistiski ticamas atšķirības nedz starp abām grupām, nedz grupu ietvaros.

3.7. Kalcitonīna gēnam radniecīgais peptīds (CGRP)**Kontroles grupas gļotādas audu analīze**

Kontroles grupas cilvēkiem deguna gļotādā tika atrastas tikai retas (0/+) kalcitonīna gēnam radniecīgā peptīda imūnpozitīvas nervu šķiedras redzes laukā (sk. 24. mikrofotogrāfiju pielikumā).

Arī aizdegunes gļotādā tika atrastas retas (0/+) kalcitonīna gēnam radniecīgo peptīdu saturošas nervu šķiedras blakus zemgļotādas dziedzeriem.

Gļotādas audu analīze pacientiem ar izolētu aizdegunes tecēšanas sindromu

Pacientiem ar izolētu aizdegunes tecēšanas sindromu deguna gļotādā tika atrastas retas (0/+) kalcitonīna gēnam radniecīgo peptīdu saturošas nervu šķiedras, kas lokalizējās pie zemgļotādas dziedzeriem (sk. 25. mikrofotogrāfiju pielikumā).

Pacientu aizdegunes gļotādas audos arīdzan tika atrastas vien retas (0/+) kalcitonīna gēnam radniecīgo peptīdu saturošas nervu šķiedras, kas lokalizējās, līdzīgi kā deguna gļotādā, ap zemgļotādas dziedzeriem.

CGRP daudzumā deguna un gļotādas audos starp abām grupām netika atrastas statistiski ticamas atšķirības.

3.8. Apoptozes marķieris kaspāze

Kontroles grupas gļotādas audu analīze

Kontroles grupas cilvēku deguna gļotādā caurmērā tika atrasts maz (+) kaspāzi saturošu šūnu, kas pārsvarā lokalizējās epitēlijā un ap zemgļotādas dziedzeriem (sk. 26. mikrofotogrāfiju pielikumā).

Aizdegunes gļotādas audos šiem cilvēkiem tika atrasts vidēji daudz (++) kaspāzi saturošu struktūru, pārsvarā epitēlijā un *lamina propria* (sk. 27. mikrofotogrāfiju pielikumā).

Izmantojot Spīrmena korelācijas testu, netika konstatētas statistiski ticamas atšķirības grupas ietvaros starp degunu un aizdeguni ($p = 0,647447$).

Gļotādas audu analīze pacientiem ar izolētu aizdegunes tecēšanas sindromu

Pacientiem ar izolētu aizdegunes tecēšanas sindromu deguna gļotādas paraugos tika konstatēts vidēji daudz (++) kaspāzes imūnpozitīvu šūnu redzes laukā. Kaspāzi saturošas imūnpozitīvās šūnas pārsvarā lokalizējās epitēlijā, ap zemgļotādas dziedzeriem un ap asinsvadiem (sk. 28. mikrofotogrāfiju pielikumā).

Aizdegunes gļotādā tika atrasts daudz (+++) kaspāzes imūnpozitīvu šūnu redzes laukā. Līdzīgi kā deguna gļotādā, arī šeit kaspāzi saturošās imūnpozitīvās šūnas lokalizējās pārsvarā epitēlijā, netālu no zemgļotādas dziedzeriem un asinsvadiem (sk. 29. mikrofotogrāfiju pielikumā).

Izmantojot Spīrmena korelācijas testu, redzams, ka statistiski ticami kaspāze vairāk atrodama pacientu aizdegunes gļotādā ($p = 0,008553$).

Salīdzinot abu grupu deguna un aizdegunes gļotādas audu atrades, tika konstatētas statistiski ticamas atšķirības kaspāzi saturošo struktūru relatīvajā daudzumā (sk. 3.6. tabulu).

3.6. tabula

Kaspāze deguna un aizdegunes gļotādā

Kaspāzes lokalizācija Statistikas parametri	Kontroles grupas deguna gļotādā	Pacientu deguna gļotādā	Kontroles grupas aizdegunes gļotādā	Pacientu aizdegunes gļotādā
Mediānais daudzums	1,0	2,0	2,0	3,0
25.000 percentīles	1,0	2,0	2,0	3,0
75.000 percentīles	1,0	2,0	2,0	4,0
Kruskala–Vallisa tests	p = 0,0003		p = 0,0001	

3.9. Audu remodelācijas marķieri

Matrices metaloproteināze 2 (MMP-2)

Kontroles grupas gļotādas audu analīze

Kontroles grupas cilvēku deguna gļotādā tika atrastas vidēji tikai retas (0/+) MMP-2 saturošas šūnas. Šīs grupas pacientiem MMP-2 imūnpozitīvās šūnas atradās pārsvarā *lamina propria* (sk. 30. mikrofotogrāfiju pielikumā).

Aizdegunes gļotādas audos tika atrastas retas (0/+) MMP2 imūnpozitīvas šūnas, kas lokalizējās epitēlijā un *lamina propria*.

Kontroles grupas ietvaros netika konstatētas statistiski ticamas atšķirības MMP-2 relatīvajā daudzumā (Spīrmēna tests p = 0,54).

Gļotādas audu analīze pacientiem ar izolētu aizdegunes tecēšanas sindromu

Pacientu gļotādā, caurmērā tika atrastas tikai retas (0/+) MMP-2 saturošas šūnas, kas lokalizējās epitēlijā un *lamina propria* (sk. 31. mikrofotogrāfiju pielikumā).

Arī aizdegunes gļotādas audos pacientiem ar izolētu aizdegunes tecēšanas sindromu tika atrastas vien retas (0/+) MMP-2 saturošas šūnas, turklāt, līdzīgi kā deguna gļotādā, tās lokalizējās pārsvarā *lamina propria*. Dažu pacientu gļotādā MMP-2 imūnpozitīvas struktūras nemaz netika atrastas (sk. 32. mikrofotogrāfiju pielikumā).

Netika atrastas statistiski ticamas atšķirības grupas ietvaros MMP-2 sadalījumā aizdegunes tecēšanas sindroma pacientiem (Spīrmēna tests p = 0,5).

Netika atrastas statistiski ticamas atšķirības MMP-2 relatīvajā daudzumā starp izolētas aizdegunes tecēšanas sindroma un kontroles grupas gļotādas paraugiem.

Matrices metaloproteāze 9 (MMP-9)

Kontroles grupas gļotādas audu analīze

Kontroles grupas cilvēkiem deguna gļotādas audos tika atrasts maz līdz vidēji daudz (+/++) MMP-9 saturošu struktūru redzes laukā. Imūnopozitīvās šūnas pārsvarā lokalizējās epitēlijā (sk. 33. mikrofotogrāfiju pielikumā).

Kontroles grupas cilvēku aizdegunes gļotādas audos arī tika atrasts maz līdz vidēji daudz (+/++) MMP-9 saturošu šūnu, tās lokalizējās pārsvarā epitēlijā un *lamina propria* tuvu pie bazālās membrānas (sk. 34. mikrofotogrāfiju pielikumā).

Gļotādas audu analīze pacientiem ar izolētu aizdegunes tecēšanas sindromu

Pacientiem ar izolētu aizdegunes tecēšanas sindromu deguna gļotādā tika atrasts daudz (++++) MMP-9 saturošu šūnu, kas lokalizējās epitēlijā un *lamina propria* (sk. 35. mikrofotogrāfiju pielikumā).

Arī aizdegunes gļotādā pacientiem ar izolētu aizdegunes tecēšanas sindromu tika atrasts daudz (++++) MMP-9 imūnopozitīvu šūnu redzes laukā. Līdzīgi kā deguna gļotādā, tās lokalizējās tuvu pie bazālās membrānas un epitēlijā, kā arī ap atsevišķiem sklerotizētiem asinsvadiem (sk. 36. mikrofotogrāfiju pielikumā).

Izmantojot Spīrmena rangu korelācijas testu pacientiem ar izolētu aizdegunes tecēšanas sindromu netika atrastas statistiski ticamas atšķirības MMP-9 sadalījumā.

Statistiski ticami vairāk MMP-9 saturošu šūnu tika atrastas izolēta aizdegunes tecēšanas sindroma pacientu deguna un aizdegunes gļotādā (sk. 3.7. tabulu).

3.7. tabula

Matrices metaloproteāze 9 deguna un aizdegunes gļotādā

Statistikas parametri \ MMP-9 lokalizācija	Kontroles grupas deguna gļotādā	Pacientu deguna gļotādā	Kontroles grupas aizdegunes gļotādā	Pacientu aizdegunes gļotādā
Mediānais daudzums	1,0	3,0	2,0	3,0
25.000 percentīles	1,0	2,0	1,0	3,0
75.000 percentīles	2,0	3,0	2,0	4,0
Kruskala–Vallisa tests	p = 0,0109		p = 0,0109	

3.10. Laminīns

Pacientiem ar aizdegunes tecēšanas sindromu un kontroles grupas cilvēkiem deguna un aizdegunes gļotādas audos netika atrastas laminīnu saturošas imūnpozitīvas struktūras.

3.11. Kolagēns IV

Kontroles grupas gļotādas audu analīze

Kontroles grupas cilvēku deguna un aizdegunes gļotādā tika atrastas vien retas kolagēnu IV saturošas struktūras redzes laukā (0/+).

Gļotādas audu analīze pacientiem ar izolētu aizdegunes tecēšanas sindromu

Pacientiem ar aizdegunes tecēšanas sindromu deguna un aizdegunes gļotādā tika atrastas vien retas kolagēnu IV saturošas bazālās membrānas redzes laukā (0/+) (sk. 37. mikrofotogrāfiju pielikumā).

3.12. Fibronektīns

Kontroles grupas gļotādas audu analīze

Kontroles grupas cilvēku deguna gļotādas audos tika atrasts caurmērā vidēji daudz (++) imūnpozitīvu šķiedru redzes laukā (sk. 38. mikrofotogrāfiju pielikumā). Aizdegunes gļotādas audos kontroles grupas cilvēkiem tika atrastas vidēji daudz (++) fibronektīna šķiedru redzes laukā, kas koncentrējās *lamina propria* (sk. 39. mikrofotogrāfiju pielikumā).

Gļotādas audu analīze pacientiem ar izolētu aizdegunes tecēšanas sindromu

Pacientiem ar aizdegunes tecēšanas sindromu deguna gļotādā tika atrasts vidēji daudz (++) fibronektīnu saturošu šķiedru redzes laukā, galvenokārt *lamina propria* (sk. 40. mikrofotogrāfiju pielikumā).

Pacientu aizdegunes gļotādas audi uzrādīja daudz (+++) fibronektīna imūnpozitīvu struktūru redzes laukā, kas pārsvarā lokalizējās *lamina propria* saistaudu šķiedrās un zemgļotādas dziedzeru bazālajās membrānās (sk. 41. mikrofotogrāfiju pielikumā).

Analizējot fibronektīna sadalījumu abu grupu pacientu gļotādas audos, tika iegūtas statistiski ticamas atšķirības fibronektīna daudzumā starp aizdegunes tecēšanas sindroma pacientu un kontroles grupas gļotādas paraugiem (sk. 3.8. tabulu).

Fibronektīns deguna un aizdegunes gļotādā

Fibronektīna lokalizācija Statistikas parametri	Kontroles grupas deguna gļotādā	Pacientu deguna gļotādā	Kontroles grupas aizdegunes gļotādā	Pacientu aizdegunes gļotādā
Mediānais daudzums	2,0	2,0	2,0	3,0
25.000 percentīles	1,0	2,0	1,0	2,0
75.000 percentīles	2,0	3,0	2,0	3,0
Kruskala–Vallisa tests	p = 0,001		p = 0,001	

3.13. Iekaisuma marķieri**Interleikīns 10 (IL-10)****Kontroles grupas gļotādas audu analīze**

Kontroles grupas cilvēku deguna gļotādā caurmērā tika atrastas vien retas pozitīvas (0/+) Il-10 saturošas šūnas redzes laukā (sk. 42. mikrofotogrāfiju pielikumā).

Šīs grupas cilvēku aizdegunes gļotādā tika atrasts maz (+) Il-10 saturošu šūnu redzes laukā, kas lokalizējās tuvu pie zemgļotādas dziedzeriem.

Kontroles grupas gļotādas paraugos Il-10 pozitīvo šūnu daudzums neuzrādīja statistiski ticamas atšķirības starp deguna un aizdegunes gļotādu (Spīrmena tests, $p = 0,744769$).

Gļotādas audu analīze pacientiem ar izolētu aizdegunes tecēšanas sindromu

Pacientu deguna gļotādas audos caurmērā tika atrasts vidēji daudz (++) interleikīnu 10 (Il-10) saturošu šūnu. Pārsvārā tās lokalizējās ap asinsvadiem (sk. 43. mikrofotogrāfiju pielikumā).

Pacientiem ar izolētu aizdegunes tecēšanas sindromu aizdegunes gļotādas audos tika konstatētas vidēji daudz Il-10 saturošu šūnu redzes laukā, kas, līdzīgi kā deguna gļotādas gadījumā, lokalizējās *lamina propria* ap asinsvadiem (sk. 44. mikrofotogrāfiju pielikumā). Pacientu grupas ietvaros statistiski ticami vairāk Il-10 saturošu šūnu bija aizdegunes gļotādā (Spīrmena tests $p = 0,034600$).

Salīdzinot pacientu un kontroles grupas Il-10 imūnpozitīvās šūnas, statistiski ticami to vairāk bija pacientu ar izolētu aizdegunes tecēšanas sindromu gļotādā (sk. 3.9. tabulu).

Interleikīns 10 (Il-10) deguna un aizdegunes gļotādā

Il-10 Lokalizācija Statistikas parametri	Kontroles grupas deguna gļotādā	Pacientu deguna gļotādā	Kontroles grupas deguna gļotādā	Pacientu aizdegunes gļotādā
Mediānais daudzums	0,0	2,0	1,0	3,0
25.000 percentīles	0,0	2,0	1,0	2,0
75.000 percentīles	1,0	3,0	2,0	3,0
Kruskala–Vallisa tests	p = 0,0001		p = 0,0001	

Interleikīns 6 (Il-6)**Kontroles grupas gļotādas audu analīze**

Kontroles grupas cilvēku deguna gļotādā vidēji tika atrastas atsevišķas Il-6 saturošas šūnas *lamina propria* un ap zemgļotādas dziedzeriem.

Arī aizdegunes gļotādā kontroles grupai tika atrastas vien atsevišķas Il-6 imūnpozitīvas šūnas redzes laukā, galvenokārt, ap zemgļotādas dziedzeriem (sk. 45. mikrofotogrāfiju pielikumā).

Gļotādas audu analīze izolēta aizdegunes tecēšanas sindroma pacientiem

Pacientu deguna gļotādā tika atrasts vidēji daudz (++) interleikīnu 6 (Il-6) saturošu šūnu redzes laukā, kas lokalizējās ap zemgļotādas dziedzeriem (sk. 46. mikrofotogrāfiju pielikumā).

Aizdegunes gļotādā pacientiem ar izolētu aizdegunes tecēšanas sindromu tika atrasts daudz (+++) Il-6 imūnpozitīvu šūnu redzes laukā, pārsvarā zemgļotādas dziedzeru tuvumā (sk. 47. mikrofotogrāfiju pielikumā).

Netika konstatētas statistiski ticamas atšķirības Il-6 sadalījumā starp degunu un aizdeguni (Spīrmēna tests, $p = 0,254323$). Salīdzinot pētāmo un kontroles grupu, statistiski ticami vairāk Il-6 saturošu šūnu bija pacientu deguna un aizdegunes gļotādā (sk. 3.10. tabulu).

Interleikīns 6 (Il-6) deguna un aizdegunes gļotādā

Il-6 lokalizācija Statistikas parametri	Kontroles grupas deguna gļotādā	Pacientu deguna gļotādā	Kontroles grupas aizdegunes gļotādā	Pacientu grupas aizdegunes gļotādā
Mediānais daudzums	1,0	2,0	1,0	3,0
25.000 percentīles	1,0	2,0	1,0	2,0

75.000 percentīles	1,0	2,0	2,0	3,0
Kruskala–Vallisa tests	p = 0,0001		p = 0,0001	

Nukleārais faktors κβ

Kontroles grupas gļotādas audu analīze

Kontroles grupas cilvēkiem deguna gļotādas audos tika atrastas vien retas (0/+) NFκβ imūnpozitīvas šūnas ap zemgļotādas dziedzeriem, turklāt ne visos gļotādas paraugos.

Aizdegunes gļotādā šīs grupas cilvēkiem tika konstatētas atsevišķas (+) NFκβ saturošas šūnas redzes laukā ap zemgļotādas dziedzeriem.

Gļotādas audu analīze pacientiem ar izolētu aizdegunes tecēšanas sindromu

Izolēta aizdegunes tecēšanas sindroma pacientiem deguna gļotādā caurmērā tika atrasts maz (+) nukleārā faktora κβ (NFκβ) imūnpozitīvu šūnu redzes laukā, kur tās pārsvarā lokalizējās zemgļotādā ap dziedzeriem un asinsvadiem (sk. 48. mikrofotogrāfiju pielikumā).

Aizdegunes gļotādas audu paraugos pacientiem tika konstatēts vidēji daudz (++) nukleārā faktora κβ imūnpozitīvu šūnu (sk. 49. mikrofotogrāfiju pielikumā).

Analizējot NFκβ pozitīvo struktūru sadalījumu pacientu grupas ietvaros, netika atrastas statistiski ticamas atšķirības (Spīrmena tests, p = 0,062772).

Analizējot nukleārā faktora κβ sadalījumu starp pacientu un kontroles grupas gļotādas paraugiem, pacientu gļotādas audos tika konstatēta statistiski ticami vairāk nukleārā faktora κβ saturošu šūnu (sk. 3.11. tabulu).

3.11. tabula

Nukleārais faktors kapa beta (NFκB) deguna un aizdegunes gļotādā

NFκβ lokalizācija Statistikas parametri	Kontroles grupas deguna gļotādā	Pacientu deguna gļotādā	Kontroles grupas aizdegunes gļotādā	Pacientu aizdegunes gļotādā
Mediānais daudzums	0,0	1,0	1,0	2,0
25.000 percentīles	0,0	1,0	1,0	2,0
75.000 percentīles	1,0	1,0	1,0	2,0
Kruskala–Vallisa tests	p = 0,0001		p = 0,0001	

Tumora nekrozes faktors alfa (TNF α)

Kontroles grupas gļotādas audu analīze

Kontroles grupas cilvēku deguna gļotādā lielākoties netika atrastas TNF α saturošas šūnas, tikai divos gļotādas paraugos tika atrastas retas TNF α imūnpozitīvas šūnas zemgļotādas dziedzeros.

Aizdegunes gļotādas audos tika atrasts vairāk TNF α saturošu struktūru, proti, caurmērā maz (+) imūnpozitīvu šūnu redzes laukā.

Gļotādas audu analīze pacientiem ar izolētu aizdegunes tecēšanas sindromu

Pacientu grupas ar izolētu aizdegunes tecēšanas sindromu deguna gļotādas paraugos tika atrasts maz (+) TNF α saturošu šūnu redzes laukā, kas lokalizējās zemgļotādas dziedzeros (sk. 50. mikrofotogrāfiju pielikumā).

Pacientu aizdegunes gļotādas audos TNF α saturošo struktūru bija caurmērā tikpat, proti, maz (+) imūnpozitīvu struktūru redzes laukā zemgļotādas dziedzeros.

Grupās ietvaros netika atrastas statistiski ticamas atšķirības tumora nekrozes faktora α daudzumā deguna un aizdegunes gļotādā (Spīrmēna tests, $p = 0,219972$).

Salīdzinot abas grupas, statistiski ticami vairāk TNF α saturošu tika atrasts izolēta aizdegunes tecēšanas sindroma pacientu gļotādā (sk. 3.12. tabulu).

3.12. tabula

Tumora nekrozes faktors α (TNF α) deguna un aizdegunes gļotādā

Statistikas parametri \ TNF α lokalizācija	Kontroles grupas deguna gļotādā	Pacientu deguna gļotādā	Kontroles grupas aizdegunes gļotādā	Pacientu aizdegunes gļotādā
Mediānais daudzums	0,0	1,0	1,0	1,0
25.000 percentīles	0,0	1,0	0,0	1,0
75.000 percentīles	0,0	1,0	1,0	2,0
Kruskala–Vallisa tests	$p = 0,0001$		$p = 0,0014$	

Beta defensīns (β defensīns)

Kontroles grupas gļotādas audu analīze

Kontroles grupas cilvēkiem β defensīnu saturošas šūnas deguna gļotādas audos netika atrastas. Aizdegunes gļotādā kontroles grupas cilvēkiem tika konstatētas atsevišķas (+) β defensīnu saturošas šūnas redzes laukā (sk. 51. mikrofotogrāfiju pielikumā).

Mērķa grupas pacientu gļotādas audu analīze

Pacientiem ar izolētu aizdegunes tecēšanas sindromu deguna gļotādas audos tika atrasts maz (+) β defensīnu saturošu šūnu redzes laukā (sk. 52. mikrofotogrāfiju pielikumā), kas lokalizējās epitēlija bazālajā daļā, kā arī zemgļotādas dziedzeros. Aizdegunes audos pacientiem tika atrastas vidēji daudz (++) β defensīnu saturošu šūnu redzes laukā, kas lokalizējās zemgļotādas dziedzeros (sk. 53. mikrofotogrāfiju pielikumā).

Analizējot β defensīnu saturošu struktūru sadalījumu pacientu grupas ietvaros, netika konstatētas statistiski ticamas atšķirības starp deguna un aizdegunes audiem β defensīna relatīvajā daudzumā (Spīrmena tests, $p = 0,153463$).

Salīdzinot kontroles un mērķa pacientu grupas, statistiski ticami vairāk beta defensīnu saturošu šūnu deguna un aizdegunes gļotādā tika atrasts pacientiem ar izolētu aizdegunes tecēšanas sindromu (sk. 3.13. tabulu).

3.13. tabula

B defensīns deguna un aizdegunes gļotādā

Statistikas parametri \ B defensīna lokalizācija	Kontroles grupas deguna gļotādā	Pacientu deguna gļotādā	Kontroles grupas aizdegunes gļotādā	Pacientu aizdegunes gļotādā
Mediānais daudzums	0,0	1,0	1,0	2,0
25.000 percentīles	0,0	0,0	1,0	1,0
75.000 percentīles	0,0	1,0	1,0	2,0
Kruskala–Vallisa tests	$p = 0,0017$		$p = 0,000003$	

DISKUSIJA

Aizdegunes tecēšana jeb pastiprināti gļotaini izdalījumi aizdegunē ir viens no pamata simptomiem rinosinusīta, alerģisku iesnu vai atviļņa slimības gadījumā (Fokkens *et al.*, 2012). Tomēr reizēm pastiprinātiem gļotainiem izdalījumiem aizdegunē un tos pavadošajiem simptomiem, proti, svešķermeņa sajūtai aizdegunē, kairinājuma sajūtai aizdegunē un rīklē un kairinošam klepum, nav izskaidrojuma, jo klīniskās analīzes un izmeklējumi izslēdz infekciju un alerģiju. Šajā gadījumā to apzīmē par izolētu aizdegunes tecēšanas sindromu.

Lai gan izolētais aizdegunes tecēšanas sindroms tiešā veidā dzīvībai nav bīstams, tas būtiski ietekmē pacientu dzīves kvalitāti. Tā kā nav skaidra izolēta aizdegunes tecēšanas sindroma etioloģija un patogēnēze, ir grūti pacientiem nozīmēt etioloģisko un patogēnētisko terapiju. Pastāvīgie gļotainie izdalījumi aizdegunē, kairinājuma sajūta un klepus pasliktina pacientu dzīves kvalitāti. Šī sindroma terapija patlaban pamatojas uz simptomu mazināšanu pacientiem, tiem iesakot mehānisku deguna un rīkles skalošanu vai pat tikai “samierināšanos” ar sūdzībām (Sanu, 2008).

Promocijas darba mērķis bija padziļināti izpētīt izolēta aizdegunes tecēšanas sindroma pacientu deguna un aizdegunes gļotādu gan ar rutīnas histoloģiskās izmeklēšanas metodēm, gan ar imūnhistoķīmijas metodi nosakot tur neirogēno inervāciju, iekaisuma mediatorus, gļotādas šūnu apoptozi, audu remodelāciju. Šādā aspektā izolēts aizdegunes tecēšanas sindroms vēl nebija pētīts. Citējamās medicīnas datubāzēs bija pieejams ļoti maz publikāciju, kurās ir pētīta un aprakstīta deguna un, jo īpaši, aizdegunes gļotādu šādā aspektā. Arī izolētas aizdegunes tecēšanas sindroms publikācijās netiek bieži aplūkots. Pārsvārā to apraksta saistībā ar hroniska klepus sindromu (Terasaki, 2014). Ievadot *PubMed* datu bāzes meklētājā atslēgas vārdus “*post nasal drip syndrome*”, tika atrasta vien 31 publikācija; savukārt, ievadot “*post nasal drip*”, tika atrastas 126 publikācijas, kurās pārsvārā aplūkota aizdegunes tecēšana kā viens no pamata saslimšanas klīniskajiem simptomiem. Tiek uzsvērts, ka joprojām nav vienotas nostājas jautājumā par aizdegunes tecēšanas sindroma etioloģiju, patogēnēzi un saistību ar citiem neskaidras etioloģijas un patogēnēzes sindromiem, piemēram, hroniska klepus sindromu (Fokkens, 2015), kā arī joprojām pastāv atšķirības terminoloģijā starp ASV un Eiropas klīnikām. Tomēr jāatzīmē, ka šobrīd vērojama izolēta aizdegunes tecēšanas sindroma problēmas aktualizēšana. To pamato gan

publikāciju skaita pieaugums par šo tēmu pēdējos gados, gan arī rinologu kongresu sekcijas tēmas.

Pastiprinātus izdalījumus aizdegunē un ar tiem saistītās sūdzības līdz šim ir mēģināts izskaidrot ar anatomiskām deguna īpatnībām, piemēram, tā saukto divu atveru sindromu (*Mladina, 2010*). Horvātijas un Itālijas pētnieki apraksta atradi, kad pacientiem ar pastiprinātiem izdalījumiem aizdegunē tika konstatēta papildu atvere deguna dobuma laterālās sienas mugurējā daļā, kas savieno vidējo deguna eju ar augšžokļa dobuma mugurējo daļu papildus dabiskajai augšžokļa dobuma atverei, kas lokalizēta augšžokļa dobuma priekšējā augšējā daļā. Pēc autoru domām, šajā *procesus uncinatus* mugurējā daļā ir vērojama *locus minori resistentiae*, kas sinusīta gadījumā, kad augšžokļa dobumā ir palielināts spiediens, var plīst un izveidoties papildu atvere. Šāda papildu atvere augšžokļa dobuma mugurējā daļā izskaidrotu gļotu nokļūšanu no augšžokļa dobuma uzreiz deguna dobuma mugurējā daļā un aizdegunē. Mūsu pētījumā netika īpaši pētīta deguna dobuma laterālās sienas mugurējā daļa, lai apstiprinātu vai izslēgtu šādu atveri, tomēr arī šādas atveres gadījumā netiek rasts izskaidrojums faktam, ka šiem pacientiem ar aizdegunes tecēšanas sindromu ir pastiprināta gļotu izdale, salīdzinot ar veselīem kontroles grupas pacientiem, kuriem, lai arī nelielā skaitā (tikai 2,2%), tomēr tika konstatēta šāda atvere bez pastiprinātas gļotu izdales degunā un aizdegunē. Jādomā, ka primāri sindroma patoģenēzē tomēr ir procesi, kas izraisa pastiprinātu gļotu sekrēciju, un atveres izveidošanās ir tikai sekas šādai pastiprinātai sekrēcijai.

Diezgan daudz ir aprakstīta augšējo elpceļu dažādu saslimšanu saistība ar gastroezofageālā refluksa slimību (*Velanovich, 2009; Flook, 2011*), tomēr precīzs patoģenēzes mehānisms joprojām nav pierādīts. Ir pierādīta saistība starp hronisku rinosinusītu un refluksa slimību, tomēr joprojām tiek diskutēts, vai kuņģa sulas reflukss augšējos elpceļos, t. sk. aizdegunē un deguna dobuma mugurējā daļā, izraisa iekaisumu un pastiprinātus izdalījumus. Tāpat arī nav vienotas nostājas jautājumā par refluksa terapiju (protonu sūkņa inhibitoru nozīmēšanu) hroniska rinosinusīta gadījumā.

Mūsu pētījuma mērķa grupā tika iekļauti pacienti, kuriem refluksa slimība bija izslēgta gan gastroenterologa konsultācijas un fibroendoskopijas laikā, gan arī netika novērota aizdegunes izdalījumu mazināšanās empīriskas protonu sūkņa inhibitoru (omeprazola) lietošanas laikā. Omeprazols samazina ūdeņraža jonu daudzumu kuņģa sekretā, līdz ar to paaugstinās kuņģa sekreta pH, tomēr omeprazols neietekmē fermentu, piemēram, pepsīna, sintēzi. Iespējams, ka tieši pepsīns ir faktors, kas izraisa aizdegunes

gļotādas kairinājumu un tam sekojošu iekaisumu (iekaisums tika pārliecinoši konstatēts mūsu pētījumā), tomēr ir nepieciešami tālāki pētījumi, kas to noliegtu vai apstiprinātu. *Ozmen* (2008) pētīja pepsīna, kuņģa skābes refluksa un hroniska rinusinusīta saistību. Tika statistiski ticami pierādīts, ka pacientiem ar hronisku rinusinusītu, kuriem pHmetrijā konstatēja kuņģa skābes reflukšu augšējā barības vada sfinktera apvidū, ar fluorometrijas metodi atrada arī pepsīnu deguna skalojumā. Tomēr pacientiem, kuriem pHmetrija reflukšu neuzrādīja, pepsīnu deguna izdalījumos neatrada.

Izolēts aizdegunes tecēšanas sindroms klīniski būtu klasificējams kā idiopātisks rinīts, jo atbilst *Van Rijswijk* (2005) izvirzītajiem kritērijiem, proti, idiopātiska rinīta diagnoze būtu liekama tad, ka pacientam ir sūdzības par deguna aizlikumu un/vai izdalījumiem no deguna un ir izslēgta alerģija, smēķēšana, deguna polipi, deguna dobuma anatomiskas izmaiņas, piemēram, deguna starpsienas deformācija, grūtniecība vai laktācija, deguna gļotādu ietekmējošu medikamentu lietošana un pacientam nav uzlabošanās, lietojot topiskos deguna steroīdus. Šie kritēriji pamatā atbilst arī mūsu pētījumā izvirzītajiem kritērijiem pacientu iekļaušanai pētāmajā grupā. Tomēr publikācijās nav atrodamā vienprātība par deguna gļotādas izmaiņām, kas būtu raksturīgas šai saslimšanai. *Powe* (2001) apraksta izteiktu iekaisuma reakciju deguna apakšējās gliemežnīcas gļotādas audos ar tuklo šūnu, plazmocītu un eozinofilo leukocītu infiltrāciju, kas ir līdzīga gan pacientiem ar idiopātisku rinītu, gan arī alerģiska rinīta gadījumā. Citos pētījumos pacientiem ar hronisku idiopātisku rinītu deguna gļotādā iekaisuma šūnu infiltrācija un citas morfoloģiskās izmaiņas, kas liecinātu par hronisku iekaisumu, ir niecīgas vai arī vispār nav vērojamas (*Van Rijswijk*, 2003).

Mūsu pētījumā pacientiem ar izolētu aizdegunes tecēšanas sindromu deguna un aizdegunes gļotādā tika atrasta gļotādas audu iekaisuma aina, kam raksturīga epitēlija un zemgļotādas dziederu hiperplāzija, sabiezēta bazālā membrāna un limfocītu infiltrācija stromā. Kontroles grupas pacientiem šādas izmaiņas netika novērotas. Literatūrā limfocītu infiltrāciju deguna gļotādas stromā ir aprakstījis *Kamani* (2014), kurš pētīja deguna starpsienas un deguna gliemežnīcas gļotādu pacientiem ar deguna starpsienas deviāciju. Saskaņā ar minētā autora pētījumu, pacientiem ar deviētu deguna starpsienu un deguna gliemežnīcu gļotādas paraugos vēro limfocītu infiltrāciju, kas nav vērojama kontroles grupas pacientiem bez deguna starpsienas deviācijas. Mūsu pētījumā pacienti ar deguna starpsienas deviāciju tika iekļauti kontroles grupā un tiem netika konstatēta limfocītu infiltrācija deguna gļotādas stromā. Iespējamās atšķirīgās atrades mūsu un *Kamani* pētījumā būtu skaidrojamas ar pētāmās un kontroles grupas

definēšanu, proti, mūsu pētījuma kontroles grupā tika iekļauti tikai pacienti, kuriem nebija nekādu sūdzību par pastiprinātiem izdalījumiem degunā un aizdegunē un datortomogrāfijā netika konstatēta gļotādas sabiezēšana nedz deguna dobumā, nedz deguna blakusdobumos, savukārt *Kamani* (2014) pētījumā nav informācijas par pacientu sūdzībām par izdalījumiem degunā un/vai aizdegunē.

Limfocītu infiltrāciju deguna gļotādas stromā hroniska rinosinusīta gadījumā aprakstījis arī *Muluk* (2004). Arī šajā pētījumā kontroles grupa tika veidota no septoplastikas pacientiem un arī šeit, līdzīgi kā mūsu pētījumā, kontroles grupas deguna gļotādā netika konstatētas izmaiņas. Kopumā limfocītu infiltrācija stromā liecina par hroniska aktīva iekaisuma klātbūtni stromā, tālāk indicējot interleikīnu izdali, tai sekojošu apoptozi un audu remodelāciju.

Vachier (2004) publicētais pētījums par hronisku iekaisuma ainu deguna un bronhu gļotādā liecina, ka lielāka nozīme nespecifiskām elpceļu gļotādas izmaiņām ir kairinātājam, piemēram, cigarešu dūmiem. Pacientiem, kuri smēķēja, novēroja epitēlija hiperplāziju, sabiezētu bazālo membrānu un limfocītu infiltrāciju *lamina propria*, ko savukārt nenovēroja nesmēķētājiem neatkarīgi no tā, vai pacientiem bija hroniska obstruktīva plaušu saslimšana vai arī tie bija veseli kontroles grupas cilvēki. Arī izolēta aizdegunes tecēšanas sindroma gadījumā aktuāls būtu jautājums, vai nespecifiskās deguna un aizdegunes gļotādas morfoloģijas izmaiņas nav saistītas ar kāda kairinātāja ietekmi, jo ne tikai smēķēšana, bet arī smogs un rūpnieciskie izgarojumi var darboties kā kairinātājs, izraisot elpceļu gļotādas morfoloģiskas un funkcionālas izmaiņas (*Meggs*, 1996).

Mūsu pētījumā gan pētāmajā grupā, gan kontroles grupā bija iekļauti gan smēķētāji, gan nesmēķētāji, dažādu profesiju pārstāvji, lauku un pilsētas iedzīvotāji. Tāpēc netika atrastas statistiski ticamas korelācijas starp gļotādas morfoloģisko atradi un smēķēšanu, bet tika atrastas statistiski ticamas atšķirības hroniska nespecifiska iekaisuma morfoloģiskajā ainā pētāmās un kontroles grupas gļotādas paraugos. Tāpēc kāda konkrēta vides, aroda vai cita kairinātāja ietekme izolēta aizdegunes tecēšanas sindroma un gļotādas morfoloģisko izmaiņu attīstībā ir maz ticama.

Pieejamajā literatūrā pārsvarā atrodami pētījumi, kur neirogēnās inervācijas marķieris **PGP 9.5** deguna gļotādā pētīts saistībā ar ožas funkciju. Ožas receptori ir lokalizēti deguna dobuma augšējā daļā, tādēļ, veicot biopsiju no deguna apakšējās gliemežnīcas vidusdaļas, ožas receptori mūsu pētāmajā gļotādā netika atrasti. Pētījumā iekļautajiem pacientiem nebija sūdzību par ožas traucējumiem, tādēļ ožas funkcija

pacienti netika pārbaudīti. Savukārt publikāciju par deguna apakšējās daļas gļotādas neirogēno inervāciju, pētījumu, kuri aprakstīti PGP 9.5 deguna gļotādā, ir ļoti nedaudz. Izceļams ir *Hauser-Kronberger* (1997) pētījums par deguna gļotādas neuroendokrīno inervāciju, kurā noteiktas PGP 9.5 saturošas nervu šķiedras pacientiem bez būtiskām sūdzībām par kādu no deguna saslimšanām. Šajā publikācijā atrodamie dati būtu jāpieņem kā nosacīta mūsu pētījuma pamata bāze, kas norāda, kāda būtu PGP 9.5 sastopamība deguna gļotādā pacientiem bez deguna gļotādas patoloģijas. Publikācijā vairāk izmantota aprakstošā statistika, norādot uz plašu PGP 9.5 saturošu šķiedru tīklu deguna un balsenes gļotādā – visvairāk zem bazālās membrānas un ap gļotu dziedzeru izvadiem, savukārt tālāk šie gļotādas paraugi analizēti, izmantojot antivielas pret P vielu un kalcitonīna gēnam radniecīgo peptīdu, kuri aprakstīti ar puskvantitatīvo metodi tāpat kā mūsu pētījumā. PGP 9.5 imūnpozitīvās nervu šķiedras saturēja maz (+) gan P vielu, gan kalcitonīna gēna atbrīvotājpeptīdu. Minētā pētījuma dati sakrīt ar mūsu pētījuma kontroles grupas atradi PGP 9.5, P vielas un kalcitonīna gēnam radniecīgā peptīda daudzumā, apstiprinot mūsu izvēlētajā kontroles grupas atbilstību neizmainītiem deguna audiem.

Jāatzīst, ka pārsvarā PGP 9.5 gan normas (*Furukawa*, 2008), gan saslimšanu gadījumā (*Forsgren*, 1999; *Prince* 2003) ir pētīts dzīvnieku deguna gļotādā un arī epitēlija šūnu kultūrās. Cilvēku deguna gļotāda ir pētīta ļoti maz, turklāt pētījumos mērķa un kontroles grupas dalībnieku skaits ir neliels, kas skaidrojams ar arvien pieaugošajām ētiskajām un juridiskajām prasībām audu materiāla iegūšanai no pacientiem, pētījuma rezultāti līdz ar to ir ļoti diskutabli. Tieši tādēļ mūsu pētījumā iekļauto 20 kontroles grupas cilvēku un 20 pacientu gļotādas analīze ir nozīmīga deguna un aizdegunes hroniskā iekaisuma izpētē, jo tik liela apjoma cilvēku deguna un aizdegunes gļotādas audu pētījums līdz šim nav veikts.

PGP 9.5 saistība ar hronisku rinītu ir aprakstīta Argentīnas pētnieka *Figueroa* (1998) publikācijā, kurā salīdzināta deguna gļotādas inervācija veseliem bērniem un bērniem ar hronisku rinītu. Hroniska rinīta definīcija šajā publikācijā ir gana neskaidra un vedina domāt par alerģisku rinītu, jo visiem mērķa grupas bērniem bija paaugstināts Ig E līmenis asinīs, aizlikts deguns, ūdeņaini izdalījumi, nieze un šķaudīšana. Mērķa grupā tika iekļauti vien 5 bērni vecumā no 4 līdz 9 gadiem ar iepriekš minētajiem simptomiem, savukārt kontroles grupā tika iekļauti 6 bērni šajā vecumā. Pacientiem ar hronisku rinītu deguna gļotādā pārliecinoši vairāk tika atrastas PGP 9.5 saturošas nervu šķiedras. Īpaši daudz šķiedru tika atrasts ap arteriovenozajām anastomozēm, kas

apstiprina hipotēzi, ka hroniska gļotādas iekaisuma gadījumā ir palielināta neuroendokrīnā inervācija, īpaši ap asinsvadiem un zemgļotādas dziedzeriem, kas bija vērojams arī mūsu pētījumā.

Maz, tomēr *PubMed* un *Science direct* datu bāzēs ir atrodamī pētījumi par deguna gļotādas neuroendokrīno inervāciju, tai skaitā par PGP 9.5 saturošām nervu šķiedrām gļotādā, savukārt nav atrodams pētījums par aizdegunes gļotādas inervāciju nedz normas, nedz patoloģijas gadījumā. Mūsu pētījumā aizdegunes gļotāda uzrādīja līdzīgas izmaiņas kā deguna gļotāda mērķa grupas pacientiem, turklāt, salīdzinot grupas ietvaros, PGP 9.5 daudzums statistiski ticami lielāks bija tieši aizdegunes gļotādā, kas liecina par aizdegunes gļotādas iekaisuma lielāku, iespējams, pat primāro, nozīmi izolētā aizdegunes tecēšanas sindroma attīstībā. Praktiski nav pētījumu, ar ko salīdzināt mūsu datus par PGP 9.5 daudzumu aizdegunes gļotādas audos, tomēr tieši mūsu dati varētu pamudināt tālākiem aizdegunes gļotādas pētījumiem saistībā ar izolētu aizdegunes tecēšanas sindromu.

Hromogranīns A tiek izmantots kā viens no neuroendokrīnās inervācijas marķieriem, tādēļ tas tika noteikts arī mūsu pētījumā, kur mērķa grupas pacientu deguna un aizdegunes gļotādā hromogranīnu A saturošas šūnas tika atrastas vidēji daudz degunā un daudz aizdegunē. Hromogranīns A daudz pētīts saistībā ar hronisku gremošanas trakta gļotādu iekaisumu. *El-Salhy* (2012) savā publikācijā apgalvo, ka viens no galvenajiem kairinātu zarnu sindroma diagnostiskajiem kritērijiem būtu hromogranīna A saturošo šūnu daudzuma samazināšanās divpadsmitpirkstu zarnas gļotādā.

Sieškievicz (2007) ir pētījis neuroendokrīno šūnu daudzumu deguna gļotādā saistībā ar hromogranīna A klātbūtni epitēlijā šūnās. Salīdzinot hromogranīna A saturošu šūnu daudzumu trīs dažādu hronisku hiperplastisku deguna gļotādas iekaisumu gadījumā (proti, 10 pacientiem bija Samtera triāde, 10 pacientiem obstruktīva miega apnoja, 10 pacientiem bija hipertrofisks rinīts un tie smēķēja vismaz vienu cigarešu paciņu dienā, bet vēl 10 pacienti ar hronisku hiperplastisku rinītu bija nesmēķētāji), autori neieguva statistiski ticamas atšķirības hromogranīna A saturošu šūnu daudzumā deguna gļotādā. Tādējādi tika apgalvots, ka neuroendokrīnajām šūnām nav būtiskas nozīmes dažādu hronisku deguna gļotādas iekaisumu attīstībā. Mūsu pētījums savukārt pierāda statistiski ticami vairāk hromogranīnu A saturošu šūnu pacientu deguna un aizdegunes gļotādā, salīdzinot ar kontroles grupu. Arī *Jornot* (2008) ir aprakstījis, ka deguna gļotādā hromogranīna A imūnopozitīvās šūnas elpceļu epitēlija kultūrā korelē ar

citokīnu, VIP NPY un arī neiroptropo augšanas faktoru daudzumu tajās. Mūsu pētījumā tika konstatēts arī statistiski ticami palielināts hromogranīnu A saturošu struktūru, gan šūnu, gan nervu šķiedru daudzums tieši aizdegunes gļotādā pacientiem ar izolētu aizdegunes tecēšanas sindromu, kas liecina par neiroendokrīnās inervācijas aktivizāciju aizdegunes gļotādas audos izolēta aizdegunes tecēšanas sindroma gadījumā, kas varētu būt viens no galvenajiem patogēnēzes mehānismiem.

Vazoaktīvajam intestinālajam peptīdam (VIP) galvenokārt piemīt vazodilatējoša iedarbība, bet deguna gļotādā tas ir aprakstīts arī saistībā ar skropstiņu kustību un arī kausveida šūnu un zemgļotādas dziedzeru aktivizāciju (*Baraniuk, 1990; Leel, 2013*). Ņemot vērā šos faktus, ar VIP iedarbību būtu izskaidrojama palielinātā gļotu produkcija aizdegunē pacientiem ar izolētu aizdegunes tecēšanas sindromu, jo VIP aktivācija deguna gļotādas audos ir aprakstīta saistībā ar alerģisku rinītu un nealerģisku hronisku rinītu, ko raksturo pastiprināti izdalījumi (*Lacroix, 1994; 1996*). Mūsu pētījumā pacientiem ar izolētu aizdegunes tecēšanas sindromu vēroja vidēji daudz VIP saturošu šķiedru deguna un aizdegunes gļotādā, statistiski ticami vairāk nekā kontroles grupas pacientiem. Bija vērojama arī tendence, ka tieši aizdegunes gļotādas audi pacientiem saturēja vairāk VIP imūnpozitīvu šķiedru ap sklerotizētajiem asinsvadiem un gļotu dziedzeriem, kas varētu izskaidrot pastiprinātu gļotu izdali tieši aizdegunē, nevis deguna gļotādā.

Interesantu pētījumu par toksisko rinītu un VIP ir publicējis *Gronberg (2003)* ar līdzautoriem. Tajā apgalvots, ka visbiežāk sastopamā nealerģiskā rinīta iemesls ir t. s. toksiskais rinīts, ko izraisa dažādas toksiskas un ikdienā bieži ieelpojamas vielas, piemēram, ozons, niķelis, hroms, tabakas dūmi. Līdzīgi kā mūsu pētījumā, arī šeit pirms mērķa grupas noformēšanas tika izslēgtas alerģiskas saslimšanas un infekcijas slimības deguna gļotādā, bet kontroles grupa arī tika veidota no plānveida rinoplastikas pacientiem. Tomēr šī pētījuma mērķa grupas pacientiem galvenās sūdzības bija par niezi, šķaudīšanu, aizliktu degunu un, galvenais, sausuma sajūtu degunā, tātad pilnīgi pretēji mūsu pētījuma pacientiem, kuru galvenās sūdzības bija par gļotainiem izdalījumiem aizdegunē, turklāt nevienam no viņiem nebija sūdzību par deguna obstrukciju. *Gronberg (2003)* un līdzautoru pētījumā pacientiem deguna gļotādā arī tika atrastas statistiski ticami vairāk VIP saturošas nervu šķiedras nekā kontroles grupā. Tādējādi *Gronberg* pētījuma dati nesakrīt ar mūsu datiem par iespējamo VIP nozīmi pastiprinātu gļotaino izdalījumu patogēnēzē, bet apstiprina VIP saturošu nervu šķiedru daudzuma palielināšanos hroniska gļotādas iekaisuma gadījumā.

Neuropeptīds Y (NPY) arīdzan ir plaši pētīts un aprakstīts saistībā ar dažādas ģenēzes deguna gļotādas iekaisumiem. Sākotnēji to pētīja dzīvnieku deguna gļotādā (Lacroix, 1994; Revington, 1997), kur tas izraisīja vazokonstrikciju un inhibēja VIP izraisīto vazodilatāciju un gļotu sekrēciju. Arī NPY aplicēšana uz deguna gļotādas veselīem volontieriem radīja izteiktu deguna gļotādas vazokonstrikciju (Lacroix, 1996). Tomēr daudz interesantāku NPY efektu aprakstīja Augustyniak (2012), kurš pierādīja gan NPY, gan kalcitonīna gēna atbrīvotājpeptīda un P vielas spēju inducēt imūno atbildi, uzlabot fagocitozi deguna gļotādā *M. catarrhalis* un *H. influenzae* infekcijas gadījumā. Ņemot vērā iepriekšminēto, redzams, ka NPY daudzums nervu šķiedrās palielinās gan simpātiskās nervu sistēmas aktivizācijas, gan arī infekcijas gadījumā. Mūsu pētījumā NPY imūnpozitīvas šķiedras pārliecinoši statistiski ticami lielākā daudzumā tika atrasts deguna un aizdegunes gļotādas paraugos pacientiem ar izolētu aizdegunes tecēšanas sindromu. Tātad izolēta aizdegunes tecēšanas sindroma gadījumā ir pārliecinoša simpātiskās nervu sistēmas aktivizācija deguna un aizdegunes gļotādā.

Jautājumu par iespējamo infekciju kā NPY palielināta daudzuma iemeslu mūsu pētījumā noteikti var noraidīt. Mūsu pacientiem gan netika veikti bakterioloģiskie un virusoloģiskie uzsējumi no deguna un aizdegunes gļotādas vai gļotainajiem izdalījumiem, jo infekcijas iespējamība klīniski bija niecīga, proti, nebija sistēmisko iekaisuma rādītāju asins analīzēs, kā arī citu infekcijas pazīmju, tādu kā deguna gļotādas tūska, apsārtums, sāpes, izdalījumu vizuālā maiņa no viskoziem / gļotainiem uz strutainiem. Līdz ar to NPY atrade gļotādas paraugos no pacientiem ar izolētu aizdegunes tecēšanas sindromu liecina tikai par simpātiskās nervu sistēmas aktivāciju deguna un aizdegunes gļotādā, bet kontroles grupas gļotādas paraugos NPY saturošu šķiedru bija mazāk.

Kalcitonīna gēnam radniecīgo peptīdu (CGRP) satur sensorās C šķiedras, un tam piemīt vazodilatējošs efekts, kas ir viens no faktoriem, kas neiroģenā iekaisuma gadījumā nodrošina palielinātu asinsvadu caurlaidību un imūno šūnu hemotaksi iekaisuma vietā. Ņemot vērā šos aspektus, kalcitonīna gēna atbrīvotājpeptīda noteikšanai deguna un aizdegunes gļotādas audos izolēta aizdegunes tecēšanas sindroma gadījumā būtu nozīme šī sindroma patogēnēzes izpratnē. Līdz šim kalcitonīna gēna atbrīvotājpeptīds ir aprakstīts saistībā ar dažādiem neskaidras patogēnēzes sindromiem. Kalcitonīna gēna atbrīvotājpeptīda saistību ar migrēnu aprakstīja Senanayake (2013), minot, ka samazināta gaisa plūsma deguna dobumā un deguna blakusdobumos ietekmē

slāpekļa monoksīda produkciju, kas savukārt izraisa kalcija gēna atbrīvotājpeptīda izdali un vēlāk gan deguna gļotādas, gan meningeālo asinsvadu dilatāciju.

Gan alerģisku iesnu, gan idiopātiska rinīta gadījumā ir novērots kalcitonīna gēnam radniecīgā peptīda daudzuma pieaugums deguna gļotādā (*Fischer, 2005*). Savukārt specifisku hronisku hiperplastisku deguna gļotādas saslimšanu, piemēram, deguna polipozes, gadījumā ir novērots tieši pretējs fenomens – kalcitonīna gēnam radniecīgā peptīda daudzums gļotādā samazinās (*Gungor, 1999*). Mūsu pētījumā netika atrastas statistiski ticamas atšķirības kalcitonīna gēnam radniecīgā peptīda daudzumā starp pacientu un kontroles grupas gļotādas paraugiem. Šī atrade liecina, ka izolēta aizdegunes tecēšanas sindroma attīstībā nav saistības ar alerģisku reakciju.

Hirt (2009) ir publicējis pētījumu, kurā analizēts **kaspāzes daudzums** un līdz ar to arī apoptozes izteiktība dažādos deguna gļotādas paraugos hroniska rinīta gadījumā. Vislielākā apoptozes aktivitāte tika konstatēta deguna polipu un medikamentoza rinīta gadījumā. Atrofiska rinīta gadījumā tika novērota mērena apoptoze audos, savukārt alerģiska rinīta gadījumā deguna gļotādas audos kaspāze netika konstatēta. Šis pētījums arīdzan apstiprina faktu, ka izteikta gļotādas audu apoptoze vairāk ir saistīta ar hroniska rinīta veidiem, kuriem seko audu remodelācija. Turpretim *Cho (2008)* salīdzināja kaspāzes daudzumu neizmainītā deguna apakšējās gliemežnīcas gļotādā ar deguna polipu audiem un neieguva statistiski ticamas atšķirības kaspāzes daudzumā starp abu grupu audiem, apšaubot kaspāzes nozīmi deguna polipu patoģenēzē. *Trimarchi (2006)* arī savā pētījumā neatrada palielinātu kaspāzes daudzumu nedz deguna polipu, nedz Vegenera granulomatozes slimnieku deguna gļotādā, bet izteikti palielināts kaspāzes daudzums tika atrasts kokaīna lietotāju deguna gļotādā. *Wang (2014)* modelēja hronisku iekaisumu kultivētajās deguna epitēlija šūnās un atrada, ka agrīnās iekaisuma fāzēs kaspāzes aktivitāte krītas, bet pēc tam izteikti pieaug. Tātad, jādomā, arī *in vivo* apoptozes intensitāte ir atkarīga no iekaisuma stadijas un kairinātāja ekspozīcijas ilguma un laika kopš kairinātāja ekspozīcijas deguna gļotādā.

Mūsu pētījumā pacientiem ar izolētu aizdegunes tecēšanas sindromu simptomi ilga vairāk nekā sešus mēnešus, tāpēc augstā kaspāzes aktivitāte kopā ar klīnisko ainu apstiprina ilgstošu iekaisumu deguna un aizdegunes gļotādā. Arī *Comer (2014)* apraksta kaspāzes aktivizāciju deguna epitēlija šūnās 24 stundas pēc cigarešu dūmu ekspozīcijas, tātad arī kairinātājiem un toksīniem (gan cigarešu dūmiem, gan jau pieminētajam kokaīnam) ir nozīme kaspāzes aktivizācijā. Tomēr 24 stundas pēc apstrādes ar cigarešu dūmiem epitēlija šūnās novēroja ne tikai izteiktu apoptozi, bet arī iekaisuma inhibīciju,

proti, NFkB daudzuma palielināšanos, tādējādi pēc apoptozes neseko iekaisums un audu remodelācija. Savukārt *Brydon* (2003) pētījumā par gripas vīrusa ietekmi uz deguna gļotādas epitēlija šūnu kultūru aprakstīja, ka apoptozei seko iekaisuma reakcija ar iekaisuma citokīnu palielinātu izdali, tāpēc varam secināt, ka atkarībā no etioloģijas apoptozes aktivitāte un sekojošās izmaiņas elpceļu gļotādā var variēt.

Mūsu pētījumā tika konstatēta paaugstināta kaspāzes un līdz ar to programmētās šūnu nāves aktivitāte mērķa grupas pacientu deguna un, jo īpaši, aizdegunes gļotādas audos. Pacientiem ar izolētu aizdegunes tecēšanas sindromu deguna un aizdegunes gļotādas audos, kur tika atrasta palielināta apoptozes marķiera kaspāzes aktivitāte, tika konstatēta arī palielināta audu remodelācijas marķiera **matrices metaloproteāzes 9** (MMP-9) aktivitāte. MMP-9 ir audu dziļšanas un remodelācijas marķieris.

Tansavatdi (2010) dzīvnieku (peļu) hroniska rinosinusīta modelī pierādīja, ka vairāk MMP-9 saturošu šķiedru gļotādas audos ir pelēm, kuru brūcēm pievienojās iekaisums. Šādas brūces sadzija lēnāk, bija vērojama audu remodelācija, savukārt sterilas brūces deguna gļotādā sadzija ātrāk, audos bija mazāk MMP-9 saturošu šķiedru un līdz ar to vēroja arī mazāk izteiktu gļotādas audu remodelāciju. MMP-9 pārsvarā analizēta deguna polipu audos (*Eyibilen*, 2011; *Wang*, 2012), un ir pierādīts, ka MMP-9 daudzums nekorelē ar slimības smagumu vai alerģiju. *Detwiller* (2013) pētīja MMP-9 sadalījuma atšķirības pacientiem ar hronisku rinosinusītu un sekundāru osteītu. Arī šajā pētījumā deguna gļotādas audos netika konstatētas statistiski ticamas atšķirības MMP-9 daudzumā starp kontroles grupu, pacientiem ar hronisku rinītu, bet bez osteīta, un pacientiem ar hronisku rinītu un osteītu. *Malinsky* (2013) atrada statistiski ticami vairāk MMP-2 un MMP-9 saturošu struktūru deguna polipu audos, bet neatrada statistiski ticamas korelācijas starp slimības smagumu pēc *Lund–Mackay* skalas un MMP-9 daudzumu. Mūsu pētījumā MMP-9 imūnpozitīvas šķiedras statistiski ticami vairāk deguna un aizdegunes gļotādā bija atrodams pacientiem ar izolētu aizdegunes tecēšanas sindromu, bet netika konstatētas statistiski ticamas MMP-9 sadales atšķirības grupas ietvaros, proti, nav datu, ka MMP-9 būtu vairāk atrodams aizdegunes gļotādā, lai arī apoptoze aizdegunes gļotādas audos ir izteiktāka. Tas liecina, ka pacientiem ar izolētu aizdegunes tecēšanas sindromu deguna un aizdegunes gļotādas audos ir izteikts iekaisuma process ar sekojošu apoptozi un audu remodelāciju.

Liotta (1990), pētot audzēju metastāzes, apraksta matrices metaloproteāžu spēju noārdīt **kolagēnu un laminīnu** – saistaudu un bazālās membrānas proteīnus. Mūsu pētījumā pacientiem netika atrastas imūnpozitīvas laminīnu un kolagēnu IV saturošas

struktūras, lai gan rutīnas morfoloģiskajā izmeklējumā visiem pacientiem deguna un aizdegunes gļotādā varēja novērot sabiezētu bazālo membrānu. Šis fakts, sasaucoties ar *Liotta* pētījumu, apstiprina izteiktu ārpusšūnu matricas noārdīšanos un audu remodelāciju izolēta aizdegunes sindroma gadījumā.

Arī **fibronektīna** atrade dažādu hronisku deguna gļotādas iekaisumu gadījumā korelē ar audu remodelāciju. Fibronektīns regulē dzīšanas procesus, šūnu adhēziju, migrāciju un diferenciāciju, bet hroniska rinīta gadījumā tas tiek atrasts saistībā ar deguna polipiem, turklāt pārsvarā fibrozu deguna polipu gadījumā (*Nakagawa*, 1999). Alerģiska rinīta gadījumā sākotnēji fibronektīns netiek atrasts, taču vēlāk, ilgstošas alergēna ietekmes rezultātā, veidojas gļotādas audu fibroze un pārliecinoši tiek atrasts palielināts fibronektīna daudzums deguna gļotādas audos (*Hirshoren*, 2013). Fibronektīna daudzums deguna gļotādas stromā palielinās pacientiem ar astmu un deguna polipiem, taču nav palielināts bezpolipu hroniska rinīta gadījumā, norādot uz dažādām audu remodelācijas variācijām hroniska iekaisuma gadījumā (*Van Crombruggen*, 2013). Arī *Pujols* (2010) ir pētījusi fibronektīna daudzumu deguna gļotādā tieši deguna polipu aspektā. Proti, šajā pētījumā ir meklēta atbilde, kādēļ dažiem cilvēkiem nav terapeitiska efekta, lietojot hroniska rinīta “zelta standartu” – topisko steroīdu aerosolus. Arī mūsu pacientiem viens no iekļaušanas kritērijiem pētāmajā grupā bija topisko steroīdu neefektivitāte. *Pujols* (2010), iedarbojoties lokāli uz deguna gļotādas kultivētajām šūnām ar deksametazonu, novēroja, ka dažādu pacientu šūnu kultūra uz deksametazonu reaģēja atšķirīgi. Veselo kontroles grupas pacientu šūnās novēroja fibronektīna un iekaisuma interleikīnu Il-6 un Il-8 izdales mazināšanos, bet uz topisko steroīdu rezistentu pacientu šūnu kultūru deksametazonam nebija iekaisuma mazinošas reakcijas.

Mūsu pētījumā fibronektīns statistiski ticami vairāk bija atrodams pacientu deguna un aizdegunes gļotādā, līdz ar to arī apstiprinot ilgstošu gļotādas iekaisuma procesu ar sekojošu audu remodelāciju. Arī fibronektīna gadījumā mūsu pētījumā nebija vērojamas atšķirības starp deguna un aizdegunes gļotādu, līdzīgi kā MMP-9 gadījumā, liecinot, ka izteiktākai apoptozei neseko izteiktāka remodelācija aizdegunes audos. Tas ne tikai apstiprina, ka izolēta aizdegunes tecēšanas sindroma iemesls ir tieši aizdegunes, ne deguna gļotādas patoloģija, bet arī liecina par remodelācijas nepietiekamību kā vienu no izolēta aizdegunes tecēšanas sindroma patoģenēzes aspektiem.

Interleikīns-6 (Il-6) ir aprakstīts kā proinflammatorais mediators, kas inducē tuklo šūnu migrāciju un aktivizē imūno sistēmu infekcijas gadījumā (*Sache*, 2010). Ir

pētījumi, kas pierāda Il-6 spēju inducēt remodelāciju iekaisuma gadījumā, īpaši Il-6 ir pētīts pacientu deguna polipu audos, kur tā daudzums ir ievērojami lielāks, salīdzinot ar to pašu pacientu apakšējās deguna gliemežnīcas gļotādu un kontroles grupas gļotādu (Danielsen, 2006). Interessants, pavisam nesen publicēts pētījums (Ong, 2015) pierāda Il-6 daudzuma palielināšanos deguna gļotādas audos ozona izraisītas rinopātijas gadījumā. Ozons ir izplatīts gaisa piesārņojuma faktors, īpaši pilsētās. Pilsētas piesārņojums ietekmē deguna gļotādu, izraisot nealerģisku rinītu (Gronberg, 2003).

Sasaucoties ar iepriekš rakstīto par gastroezofageālā refluksa iespējamo ietekmi izolēta aizdegunes tecēšanas sindroma attīstībā, interesanta ir Southwood (2015) publikācija, kurā aprakstīta pepsīna kā hroniska rinosinusīta izraisītāja iespējamā loma. Kā jau iepriekš minēts, mūsu pacientiem tika klīniski izslēgts gastroezofageālais reflukss un nebija terapeitiska efekta pēc protonu sūkņa inhibitoru lietošanas, tomēr joprojām pastāv diskusijas par pepsīna ietekmi gastroezofageālā, īpaši laringofaringeālā, atviļņa simptomu attīstībā, bet klīnikā nav ieviestas pārliecinošas, ātras un lētas metodes pepsīna noteikšanai augšējos elpceļos. Southwood (2015) analizēja deguna blakusdobumu skalojumus, nosakot tur pepsīnu, epitēlija šūnas un iekaisuma citokīnus tajās, proti, Il-6 un Il-1A. Pētījuma rezultāti liecina, ka pastāv korelācija starp pepsīna daudzumu deguna blakusdobumu skalojumā un interleikīnu daudzumu deguna gļotādas epitēlija šūnās.

Mūsu pētījumā pacientiem ar izolētu aizdegunes tecēšanas sindromu pārliecinoši konstatēja lielāku Il-6 daudzumu deguna un aizdegunes gļotādas audos, salīdzinot ar kontroles grupas pacientiem, Il-6 nenorāda uz specifisku iekaisumu, kas palīdzētu precizēt izolēta aizdegunes tecēšanas sindroma etioloģiju, bet tas noteikti norāda uz hronisku aktīvu iekaisumu deguna un aizdegunes audos pacientiem ar izolētu aizdegunes tecēšanas sindromu. Arī pepsīns, kā jau minēts, var būt iespējamais deguna un aizdegunes gļotādas kairinātājs, piedaloties izolēta aizdegunes tecēšanas sindroma attīstībā, tomēr nepieciešami turpmāki padziļināti pētījumi, kas analizētu pepsīna iedarbību gļotādas audos, nevis tikai atsevišķās deguna skalojumā iegūtās epitēlija šūnās.

Interleikīns-10 (Il-10) ir pazīstams kā antiinflammatorais citokīns un atrodams parasti alerģisku deguna gļotādas iekaisumu gadījumā. Il-10 mazina iekaisuma mediatoru izdali, samazina eozinofilu un tuklo šūnu migrāciju, realizē iekaisuma procesa pašregulāciju un tādējādi mazina alerģiskā rinīta simptomus (Wang, 2014). Arī Il-10 visbiežāk ir pētīts tieši deguna polipu audos, jo to ir viegli iegūt operācijas laikā,

salīdzinot ar hronisku nespecifisku rinītu, kad izvēles ārstēšanas metode ir medikamentoza.

Chen (2005) ir analizējis interleikīnu daudzumu dažādās deguna gļotādas vietās saistībā ar deguna polipiem, t. i., deguna vidējās gliemežnīcas priekšējā un vidusdaļā, etmoidālo šūnu gļotādā. Pētījuma rezultāti liecina, ka IL-10 nebija atrodamas visu pacientu deguna gļotādā un nekorelēja ar polipu veidošanos. *Rizzo (2014)* pētīja IL-10 saistību ar deguna polipiem cilvēka papilomas vīrusa infekcijas (HPV) gadījumā. Šajā pētījumā tika atrasta korelācija starp IL-10 daudzumu un vīrusa infekciju. Deguna polipu audos, kuri nebija inficēti ar HPV, IL-10 imūnpozitīvu šūnu bija maz, bet inficētajos audos IL-10 atradne bija pārliecinoši lielāka. Tādējādi apstiprinās IL-10 īpašība mazināt iekaisumu, līdz ar to gļotādas patoloģijas būtu saistītas ar samazinātu IL-10 izdali. Mūsu pētījumā netika atrastas statistiski ticamas atšķirības IL-10 sadalē deguna un aizdegunes gļotādas audos starp pacientiem un kontroles grupu. Šis fakts varētu norādīt uz traucētu deguna un aizdegunes gļotādas iekaisuma un imunitātes pašregulācijas procesu izolēta aizdegunes tecēšanas sindroma gadījumā.

Nukleārais faktors kapa beta (NFκB) deguna gļotādā ir pētīts saistībā ar dažādiem iekaisumiem, visvairāk ar alerģiska rinīta patogēnēzi, kur tā daudzums gļotādas audos ticami korelē ar alerģisku rinītu un slimības smagumu (*Wang, 2013*). Nealerģiska iekaisuma gadījumā tā daudzums nemainās, bet samazināts NFκB daudzums korelē ar paaugstinātu bakteriālās infekcijas risku (*Krone, 2013*). Savukārt *Valera (2012)* ir pētījis iespējas mazināt deguna polipu augšanu, samazinot NFκB daudzumu deguna polipu fibroblastos. *Jono (2002)* savulaik ir aprakstījis saistību starp NFκB daudzumu gļotādas audos un palielinātu gļotu izdali, palielinot mucīna sekrēciju kausveida šūnās un zemgļotādas dziedzeru šūnās *Haemophilus influenzae* infekcijas gadījumā. Šis fakts piesaistīja *Sudhoff (2015)* uzmanību, kurš sāka pētīt hroniska rinosinusīta un hroniskas obstruktīvas plaušu slimības iespējamās terapijas veidu, kas virzīts uz NFκB inhibīciju elpceļu gļotādas audos ar mērķi samazināt tieši gļotu hipersekrēciju. Pētījums gan bija veikts kultivētās deguna gļotādas šūnās, bet rezultāti ticami pierāda, ka, 1,8-cineola iedarbības rezultātā mazinoties NFκB daudzumam epitēlijā šūnās, mazinās arī mucīna daudzums kausveida šūnās. Arī *Long (2015)* ir pētījis iespējamo alerģiska rinīta terapiju, samazinot NFκB daudzumu gļotādas audos un tādējādi mazinot vienu no galvenajiem alerģiska rinīta simptomiem, proti, gļotu hipersekrēciju. Mūsu pētījumā konstatētā NFκB ticami lielākā atrade izolēta aizdegunes tecēšanas sindroma pacientu deguna un aizdegunes audos korelē ar pastiprinātiem

gļotainiem izdalījumiem aizdegunē un tādējādi apstiprina NFkB mediētu gļotu hipersekrēciju lokāli aizdegunes audos.

Tumora nekrozes faktors alfa (TNF α) ir citokīns, kas piedalās dažādos iekaisuma procesos gan sistēmiski, gan lokāli. Kim (2011) ir aprakstījis morfoloģisko iekaisuma mazināšanos deguna gļotādā žurkām, kurām tika aplicēts TNF α antagonists uz deguna gļotādas, pierādot tieši TNF α ietekmi gļotādas sabiezēšanā, palielinātā asinsvadu caurlaidībā, *lamina propria* tūskas attīstībā un MUC5CA gēna ekspresijā. Visvairāk TNF α tomēr ir pētīts saistībā ar deguna polipu veidošanos. Pacientiem ar deguna polipiem gļotādā ir atrasts mazāk TNF α saturošu struktūru, salīdzinot ar kontroles grupas pacientiem, kuriem arī bija hroniska rinopātija, bet bez deguna polipiem (Park, 2013). Anfuso (2015), pētot TNF α daudzumu deguna gļotādā bērniem ar hronisku rinosinusītu un astmu, atrada, ka tā daudzums blakusdobumu gļotādas audos bija lielāks nekā bērniem, kuriem astmas nebija; tātad TNF α palielinās kopējās elpceļu alerģijas gadījumā vairāk nekā lokāla gļotādas iekaisuma gadījumā.

Kohanski (2015) aprakstīja TNF α pastiprinātu izdali deguna gļotādas epitēlija šūnās kā reakciju uz *Staphylococcus aureus* infekciju un apstiprināja tā nozīmi iekaisuma aktivizācijā. Ļoti interesantu pētījumu publicējis Cho (2014) saistībā ar TNF α sistēmisku atradi hroniska rinosinusīta gadījumā, proti, hroniska rinosinusīta gadījumā asins serumā arī paaugstinās TNF α līmenis, diemžēl nav noteikts TNF α deguna gļotādā, tomēr arī šis pētījums liecina par TNF α līmeņa tendenci palielināties sistēmiskas patoloģijas gadījumā, piemēram, dūmu, piesārņojuma iedarbības rezultātā. Arī Over (2013) pētījumā, kur analizēti deguna gļotādas paraugi no pacientiem, kam ir hronisks rinosinusīts ar polipiem, hronisks rinosinusīts bez polipiem, un no kontroles grupas, tika atrasts statistiski ticami vairāk TNF α saturošu šūnu hroniska rinosinusīta slimniekiem gan ar, gan bez polipiem, bet TNF α daudzums gļotādas audos nekorelēja ar TNF α daudzumu deguna gļotādas sekrētā.

Savukārt Rocha-de-Souza (2008) deguna gļotādas epitēlija intracelulārā stafilokoka kolonizācijas gadījumā aprakstīja izteikti palielinātu TNF α daudzumu deguna gļotādas audos, kas nebija vērojams mūsu pacientiem. Hellgren (2009) publicēja pētījumu, kurā tika mērīts TNF α daudzums deguna dobuma sekrētā personām, kas strādā pelējuma skartās mājās. Strādniekiem, kuri strādāja mājās ar mitrumu un pelējumu, klīniskie simptomi izpaudās kā sausas un kairinātas gļotādas, un šīm personām deguna sekrētā samazinājās TNF α līmenis, salīdzinot ar kontroles grupu, un tas liecina, ka dažu kairinātāju ietekmē TNF α izdala deguna gļotādā mazinās. Mūsu

pētījumā pacientiem ar izolētu aizdegunes tecēšanas sindromu tika atrastas vien atsevišķas TNF α saturošas struktūras deguna un aizdegunes gļotādā, tomēr to bija statistiski ticami vairāk nekā kontroles grupas deguna gļotādā. Salīdzinot mūsu rezultātus ar publicētajiem datiem, ir iespējams, ka, TNF α citokīnam nepietiekami izdaloties izolēta aizdegunes tecēšanas sindroma gadījumā, tiek traucēta iekaisuma pašregulācija un nav sistēmiskas iekaisuma reakcijas, kuru izraisītu TNF α daudzuma palielināšanās.

Beta defensīns ir pazīstams kā viens no gļotādu antimikrobiālajiem peptīdiem, kurš kavē mikroorganismu kolonizāciju epitēlija šūnās. Tas aprakstīts kā svarīga iedzimtās imunitātes sastāvdaļa visās, ne tikai elpceļu, gļotādās. Publikācijās atrodami dati par beta defensīna ekspresiju deguna gļotādā vīrusu infekcijas gadījumā (*Proud, 2004*). Tiek arī aprakstīta beta defensīna īpašība aktivizēt iegūtās imūnās sistēmas procesus deguna gļotādā atkārtotas antigēnu stimulācijas gadījumā (*Lillard, 1999*). *Pacova (2004)* apraksta beta defensīna ekspresiju deguna gļotādas epitēlija šūnās līdzīgi gan veseliem indivīdiem, gan deguna polipozes gadījumā, kam iebilst *Chen (2004)*, kurš apraksta lielāku beta defensīna ekspresiju deguna gļotādas epitēlija šūnās pacientiem ar deguna polipiem, nevis veselu kontroles grupas cilvēku apakšējās deguna gliemežnīcas gļotādā. Savukārt samazināta beta defensīna ekspresija ir saistīta ar lielāku deguna gļotādas *Staphylococcus aureus* kolonizācijas iespēju (*Zanger, 2011*).

Laudien (2011) ir aprakstījis beta defensīna atradi deguna gļotādā pacientiem ar Vegenera granulomatozi. Tā kā Vegenera granulomatozes jeb granulomatozā poliangīta gadījumā augšējo elpceļu gļotāda ir primārās izpausmes lokalizācija, šiem pacientiem ir lielāka *Staphylococcus aureus* kolonizācijas iespēja deguna gļotādā, tomēr beta defensīna atrade šiem pacientiem variēja, tādējādi izslēdzot beta defensīna kā noteicošā mikrobu kolonizācijas marķiera lomu deguna gļotādā.

Ramanathan (2008) aprakstīja samazinātu beta defensīna daudzumu pacientiem ar deguna polipiem, norādot uz samazinātu antimikrobo peptīdu daudzumu deguna gļotādā kā vienu no polipu patoģenēzes mehānismiem. Mūsu pētījumā beta defensīns pārliecinoši lielākā daudzumā tika atrasts pacientu deguna un aizdegunes gļotādā. Mūsu pētījuma atrade kopumā neliecina par infekcijas izraisītu iekaisumu deguna un aizdegunes gļotādas audos, drīzāk jādomā par iedzimtas lokālās imūnsistēmas aktivizāciju deguna un aizdegunes gļotādā izolēta aizdegunes sindroma gadījumā.

Kopumā mūsu pētījums ir aktuāls un novatorisks pasaules mērogā, jo izolēts aizdegunes tecēšanas sindroms ir maz pētīts un mūsu pētījuma rezultāti ir klīniski un

morfoloģiski nozīmīgi sindroma etioloģijas un patoģenēzes izpratnē. Iegūtie rezultāti liecina par hronisku nespecifisku iekaisumu deguna un aizdegunes audos pacientiem ar izolētu aizdegunes sindromu, kam raksturīga gan hroniska iekaisuma aina rutīnas morfoloģijā, gan izmainīta imūnhistoķīmijas marķieru atrade. Tika atrasts apstiprinājums arī izvirzītajai hipotēzei, ka izolēta aizdegunes sindroma attīstībā primāras ir izmaiņas tieši aizdegunes gļotādā, kam raksturīga palielināta PGP 9.5, hromogranīna A un VIP atrade ar pārliecinoši sekojošu izteiktu apoptozi gļotādas audos, bet apoptozei neatbilstošu aizdegunes gļotādas audu remodelāciju.

Pētījums ir nozīmīgs arī, vērtējot pacientu un kontroles grupas cilvēku deguna un aizdegunes gļotādas paraugu daudzumu, kas tika izanalizēts, jo tik liela apjoma (20 pacienti un 20 kontroles grupas cilvēki) cilvēka deguna gļotādas audu daudzums līdz šim šādā aspektā nav pētīts.

SECINĀJUMI

1. Pacienti ar izolētu aizdegunes tecēšanas sindromu deguna un aizdegunes gļotādu raksturo hroniska iekaisuma aina ar palielinātu limfocītu atradi, sabiezētu bazālo membrānu un gļotu dziedzeru hiperplāziju.
2. Pacienti ar izolētu aizdegunes tecēšanas sindromu palielinātā PGP 9.5 saturošo struktūru atrade deguna un aizdegunes gļotādā liecina par neuropeptīdu saturošās inervācijas aktivizāciju, kas aptver simpātiskās (vairāk NPY saturošās struktūras), bet ne sensorās (CGRP, P vielas saturošu struktūru trūkums) nervu šķiedras.
3. Palielinātais VIP saturošo nervu šķiedru daudzums liecina par parasimpātiskās inervācijas aktivēšanos, tas korelē ar gļotu dziedzeru hiperplāziju, kas klīniski pacientiem ar izolētu aizdegunes tecēšanas sindromu izpaužas kā pastiprināta gļotu sekrēcija.
4. Hromogranīnu A saturošo struktūru (šūnu un šķiedru) statistiski ticamā palielināšanās pacientu ar izolēta aizdegunes tecēšanas sindromu deguna un aizdegunes gļotādā liecina par neiroendokrīnās sistēmas aktivizāciju deguna un īpaši aizdegunes gļotādas audos izolēta aizdegunes tecēšanas sindroma gadījumā.
5. MMP-9 un fibronektīna imūnpozitīvu struktūru palielinātais daudzums pacientu *lamina propria* liecina par audu remodelācijas procesu izolēta aizdegunes tecēšanas sindroma gadījumā.
6. Statistiski ticami lielākais kaspāzi saturošo struktūru daudzums pacientu ar izolētu aizdegunes tecēšanas sindromu deguna un aizdegunes gļotādā pierāda izteiktāku programmēto šūnu nāvi izteiktas audu remodelācijas apstākļos.
7. Proinflammatoro (Il-6) un antiinflammatoro (Il-10) citokīnu palielinātā atrade pacientu ar izolētu aizdegunes tecēšanas sindromu deguna un aizdegunes gļotādā liecina par relatīvu iekaisuma / pretiekaisuma procesa līdzsvaru.
8. Palielinātā β defensīna un NF κ B imūnpozitīvo šūnu atrade pacientu deguna un aizdegunes gļotādā liecina par lokālu gļotu dziedzeru hipersekrēcijas aktivizāciju izolēta aizdegunes tecēšanas sindroma gadījumā.

IZMANTOTĀS LITERATŪRAS SARAKSTS

1. Ader R., Cochen N., Felten D., 1995. Psychoneuroimmunology, interaction between the nervous system and the immune system. *Lancet* 345(8942), 99–103.
2. Alberts B., Johnson A., Lewis J. et al., 2002. Programmed Cell Death (Apoptosis). *Molecular Biology of the Cell*, 4th edition.
3. Anfuso A., Ramadan H., Terrell A. et al., 2015. Sinus and adenoid inflammation in children with chronic rhinosinusitis and asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 114(2), 103–110.
4. Augustyniak D., Jankowski A., Mackiewicz P. et al., 2012. Innate immune properties of selected human neuropeptides against *Moraxella catarrhalis* and nontypeable *Haemophilus influenzae*. *BMC Immunology*. 13, 24.
5. Bacci E., Bertrand C., Geppetti P. et al., 1993. Budesonide inhibits plasma extravasation induced by capsaicin and by substance P in the rat nasal mucosa. *Regul Pept.* 49(2), 159–166.
6. Bachert C., Zhang N., van Zele T., Gevaert P., 2012. Chronic rhinosinusitis: from one disease to different phenotypes. *Pediatr Allergy Immunol.* 23(suppl 22), 2–4.
7. Bang R., Sass G., Kierner A. K. et al., 2003. Neurokinin-1 receptor antagonists CP-96,345 and L-733,060 protect mice from cytokine-mediated liver injury. *J Pharmacol Exp Ther.* 305(1), 31–39.
8. Baraniuk J., Kaliner M., 1990. Neuropeptides and nasal secretion. *Am J Physiol.* 261, 223–235.
9. Baraniuk J., Lundgren J., Okayama M. et al., 1990. Vasoactive intestinal peptide in human nasal mucosa. *J Clin Invest.* 86, 825–831.
10. Baraniuk J., 1992. Sensory, parasympathetic and sympathetic neural influences in the nasal mucosa. *J Allergy and Clinical Immunology.* 90, 1045–1050.
11. Baraniuk J., Ali M., Yuta A. et al., 1999. Hypertonic saline nasal provocation stimulates nociceptive nerves, substance P release and glandular mucus exocytosis in normal humans. *Am J Respir Crit Care Med.* 160, 655–662.
12. Baraniuk J. N., 2001. Neurogenic mechanisms in rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 1(3), 252–261.
13. Baraniuk J., 2008. Neural regulation of mucosal function. *Pulm Pharmacol Ther.* 21(3), 442–448.

14. Baroody F., Canning B., 2003. Comparative anatomy of the nasal and tracheal/bronchial airways. *Upper and lower respiratory disease*. Marcel Dekker, 1–51.
15. Bernstein J. M., 2001. The molecular biology of nasal polyposis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 1(3), 262–267.
16. Berry M. A., Hargadon B., Shelley M., Parker D., Shaw D. E., Green R. H., et al., 2006. Evidence of a role of tumor necrosis factor alpha in refractory asthma. *N Engl J Med.* 354, 697–708.
17. Bohnhorst I., Jawad S., Lange B. et al., 2015. Prevalence of chronic rhinosinusitis in a population of patients with gastroesophageal reflux disease. *Am J Rhinol Allergy.* 29(3), 70–74.
18. Bradding P., Mediwake R., Feather I.H. et al., 1995. TNF alpha is localised to nasal mucosal mast cells and is released in acute allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy.* 25(5), 406 – 415.
19. Brain S. D., Grant A. D., 2004. Vascular actions of calcitonin gene-related peptide and adrenomedullin. *Physiol Rev.* 84(3), 903–934.
20. Brydon E. W., Smith H., Sweet C. 2003. Influenza A virus-induced apoptosis in bronchiolar epithelial (NCI-H292) cells limits pro-inflammatory cytokine release. *J Gen Virol.* 84(9), 2389–2400.
21. Cauna N., 1970. Electron microscopy of the nasal vascular bed and its nerve supply. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 79, 443–450.
22. Cauna N, Cauna D., Hinderer K. H., 1972. Innervation of human nasal glands. *J Neurocytol.* 1(1), 49–60.
23. Cauna N., Cauna D., 1974. Association of nerve fibers and plasma cells in abnormal human nasal respiratory mucosa. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 83(3), 347–359.
24. Cauna N., Cauna D., 1975. The fine structure and innervation of the cushion veins of the human nasal respiratory mucosa. *Anat Rec.* 181(1), 1–16.
25. Cervin A., Onnerfalt J., Edvinsson L. et al., 1999. Functional effects of neuropeptide Y receptors on blood flow and nitric oxide levels in the human nose. *Am J Respir Crit Care Med.* 160, 1724–1728.
26. Chen P. H., Fang S. Y., 2004. Expression of human beta-defensin 2 in human nasal mucosa. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 261(5), 238–241.

27. Chen Y. S., Arab S.F., Westhofen M. et al., 2005. Expression of interleukin-5, interleukin-8, and interleukin-10 mRNA in the osteomeatal complex in nasal polyposis. *Am J Rhinol.* 9(2), 117–123.
28. Cho Y., Park S., Lee C. et al., 2003. Elevated substance P levels in nasal lavage fluids from patients with chronic nonproductive cough and increased cough sensitivity to inhaled capsaicin. *J Allergy Clin Immunol.* 112, 695–701.
29. Cho S. H., Lee S. H., Kim K. R. et al., 2008. Expression and distributional patterns of the inhibitor of apoptosis protein family and caspase 3 in nasal polyps. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 134(3), 316–321.
30. Cho S. J., Echevarria G. C., Kwon S. et al., 2014. One airway: Biomarkers of protection from upper and lower airway injury after World Trade Center exposure. *Respir Med.* 108(1), 162–170.
31. Comer D. M., Elborn J. S., Ennis M., 2014. Inflammatory and cytotoxic effects of acrolein, nicotine, acetaldehyde and cigarette smoke extract on human nasal epithelial cells. *BMC Pulm Med.* 1, 14–32.
32. Danielsen A., Tynning T., Brokstad K. A. et al., 2006. Interleukin 5, Il6, Il12, INF- gamma, RANTES and Fractalkine in human nasal polyps, turbinate mucosa and serum. *Eur Arch OtoRhinoLaryngol.* 263(3), 282–289.
33. Dartt D. A., Mc Carthy D. M., Mercer H. et al., 1995. Localization of nerves adjacent to goblet cells in rat conjunctiva. *Curr Eye Res.* 14, 993–1000.
34. DeSwert K. O., Joos G. F., 2006. Extending the understanding of sensory neuropeptides. *Eur J Pharmacol.* 533, 171–181.
35. Detwiller K. Y., Smith T. L., Mace J. C. et al., 2013. Steroid-independent upregulation of matrix metalloproteinase 9 in chronic rhinosinusitis patients with radiographic evidence of osteitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 3(5), 364–368.
36. Eccles R., 2014. The Nose and Control of Nasal Airflow. *Middleton's Allergy: Principles and Practice.* 640–651.
37. El-Anwar M. W., Hamed A. A., Mohamed A. E. et al., 2015. Surfactant protein a expression in chronic rhinosinusitis and atrophic rhinitis. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 19(2), 130–134.
38. El-Salhy M., 2012. Irritable bowel syndrome: diagnosis and pathogenesis. *World J Gastroenterol.* 18(37), 5151–5163.
39. Erjefält J. S., Erjefält I., Sundler F. et al., 1995. In vivo restitution of airway epithelium. *Cell Tissue Res.* 281(2), 305–316.

40. Eyibilen A., Cayli S., Aladag I. et al., 2011. Distribution of matrix metalloproteinases MMP-1, MMP-2, MMP-8 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinases 2 in nasal polyposis and chronic rhinosinusitis. *Histol Histopathol.* 26(5), 615–621.
41. Fajac I., Braunstein G., Ickovic M. R. et al., 1995. Selective recruitment of eosinophils by substance P after repeated allergen exposure in allergic rhinitis. *Allergy.* 50, 970–975.
42. Fang S.-Y., Shen C.-L., Ohya M., 1998. Distribution and quantity of neuroendocrine markers in allergic rhinitis. *Acta Otolaryngol (Stokh).* 118, 398–403.
43. Figueroa J. M., Mansilla E., Suburo A. M., 1998. Innervation of nasal turbinate blood vessels in rhinitic and nonrhinitic children. *Am J Respir Crit Care Med.* 157(6), 1959–1966.
44. Fischer A., Wussow A., Cryer A. et al., 2005. Neuronal plasticity in persistent perennial allergic rhinitis. *J Occup Environ Med.* 47(1), 20–25.
45. Fischer A. H., Jacobson K. A., Rose J. et al., 2008. Hematoxylin and eosin staining of tissue and cell sections. *CSH Protoc.* Available from: doi:10.1101/pdb.prot4986 [viewed 04.05.2016].
46. Flook E. P., Kumar B. N., 2011. Is there evidence to link acid reflux with chronic sinusitis or any nasal symptoms? A review of the evidence. *Rhinology.* 49 (1), 11–16.
47. Florea F., Koch M., Hashimoto T. et al., 2016. Autoimmunity against laminins. *Clinical Immunology.* 170, 39–52.
48. Fokkens W. J., Lund V. J., Mullol J. et al., 2012. European Position Paper in Rhinosinusitis and Nasal polyps. *Rhinology.* 50(supl), 55–87.
49. Fokkens W. J., 2015. From epithelial cell cultures to quality of life of the surgeon. *Rhinology.* 53 (2), 97–98.
50. Forsgren K., Jung Y. G., Stierna P., Rivero C., 1999. Regeneration of nerve fibres in the maxillary sinus mucosa after experimental surgery. An immunocytochemical double-labelling study in the rabbit. *Acta Otolaryngol.* 119(4), 486–491.
51. Furukawa M., Shimoda H., Kajiwara T. et al., 2008. Topographic study on nerve-associated lymphatic vessels in the murine craniofacial region by immunohistochemistry and electron microscopy. *Biomed Res.* 29(6), 289–296.

52. Groneberg D. A., Heppt W., Cryer A. et al., 2003. Toxic rhinitis-induced changes of human nasal mucosa innervation. *Toxicol Pathol.* 31(3), 326–331.
53. Grouzmann E., Monod M., Landis B. et al., 2002. Loss of dipeptidylpeptidase IV activity in chronic rhinosinusitis contributes to the neurogenic inflammation induced by substantia P in the nasal mucosa. *FASEB J.* 16(9), 1132–1134.
54. Guaní-Guerra E., Santos-Mendoza T., Lugo-Reyes S. O. et al., 2010. Antimicrobial peptides: General overview and clinical implications in human health and disease. *Clinical Immunology.* 135(1), 1–11.
55. Gungor A., Baroody F. M., Naclerio R. M. et al., 1999. Decreased neuropeptide release may play a role in the pathogenesis of nasal polyps. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 121(5), 585–590.
56. Hauser-Kronberger C., Hacker G. W., Franz P. et al., 1997. CGRP and substance P in intraepithelial neuronal structures of the human upper respiratory system. *Regulatory peptides.* 72(2-3), 79–85.
57. Hayes S. M., Howlin R., Johnston D. A. et al., 2015. Intracellular residency of *Staphylococcus aureus* within mast cells in nasal polyps: A novel observation. *J Allergy Clin Immunol.* 135(6), 1648–1651.
58. Hellgren U. M., Leino M., Aarnisalo A. A. et al., 2009. Low tumor necrosis factor alpha levels and neutrophil counts in nasal lavage after mold exposure. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 102(3), 210–215.
59. Heppt W., Dinh Q., Cryer A. et al., 2004. Phenotypic alteration of neuropeptide-containing nerve fibres in seasonal intermittent allergic rhinitis. *Clin Exp allergy.* 34, 1105–1110.
60. Hirsch J. G. 1956. Phagocytin: A bactericidal substance from polymorphonuclear leucocytes. *J Exp Med.* 103, 589–611.
61. Hirshoren N., Kohan M, Assayag M. et al., 2013. Extra domain-A fibronectin is necessary for the development of nasal remodeling in chronic allergen-induced rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 110(5), 322–327.
62. Hirt R., Paulsen F., Neumann K. et al., 2009. Immunocytochemical detection of caspase 3 in various diseases of human nasal mucosa. *HNO.* 57(5), 466–467.
63. Hom M. M., Bielory L., 2013. The anatomical and functional relationship between allergic conjunctivitis and allergic rhinitis. *Allergy Rhinol.* 4(3), 110–119.

64. Hsu S. M., Raine L., Fanger H. 1981. The use of antividin antibody and avidin-biotin peroxidase complex in immunoperoxidase technics. *Am J Clin Pathol.* 75, 816–821.
65. James D. E., Nijkamp F. P., 1999. Neuro-immune interactions in the lung. *Clin Exp Allergy.* 29, 1309–1319.
66. Jaradeh S., Smith T., Torrico L. et al., 2000. Autonomic nervous system evaluation of patients with vasomotor rhinitis. *Laryngoscope.* 110, 1828–1831.
67. Jia C., Hegg C. C., 2010. NPY mediates ATP- induced neuroprpliferation in adult mouse olfactory epithelium. *Neurobio Dis.* 38(3), 405–413.
68. Joe S., Judy J., 2014. Nonallergic Rhinitis. *Cummings Otolaryngology.* 43, 691–701.
69. Jono H., Shuto T., Xu H. et al., 2002. Transforming growth factor-beta -Smad signaling pathway cooperates with NF-kappa B to mediate nontypeable Haemophilus influenzae-induced MUC2 mucin transcription. *J Biol Chem.* 277(47), 45547–45557.
70. Jones N., 2001. The nose and paranasal sinuses physiology and anatomy. *Adv Drug Deliv Rev.* 51(1–3), 5–19.
71. Jornot L., Lacroix J. S., Rochot T., 2008. Neuroendocrine cells of nasal mucosa are a cellular source of bramin- derived neurotropic factor. *Eur Respir J.* 32, 769–774.
72. Kaliner M., 1992. The physiology and patophysiology of the parasympathetic nervous system in nasal disease: an overview. *J Allergy Clin Immunol.* 90, 1044–1045.
73. Kamani T., Yılmaz T., Sürücü S. et al., 2014. Histopathological changes in nasal mucosa with nasal septum deviation. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 271(11), 2969–2974.
74. Kang B.N., Jeong K.S., Park S.J. et al., 2001. Regulation of apoptosis by somatostatin and substance P in peritoneal macrophages. *Regul Pept.* 101(1-3), 43 – 49.
75. Karahan N., Baspinar S., Yarıktas M. et al., 2009. Matrix Metalloproteinases (MMP-2 and MMP-9) and Cyclooxygenase-2 (COX-2) Expression s in Vocal Fold Polyps. *Journal of Voice.* 23(1), 29–33.
76. Kim D., Baraniuk J. N., 2007. Neural aspects of allergic rhinitis. *Curr opin in Otorhinolaryngol Head and Neck Surgery.* 5(4), 268–273.

77. Kim D. H., Jeon E. J., Park S. N. et al., 2011. Effects of a tumor necrosis factor- α antagonist on experimentally induced rhinosinusitis. *J Biomed Biotechnol.* 2011, 360457.
78. Kohanski M. A., Lane A. P., 2015. Sinonasal epithelial cell response to *Staphylococcus aureus* burden in chronic rhinosinusitis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 141(4), 341–349.
79. Korsgren M., Erjafalt J., Hinterholz J. et al., 2003. Neural expression and increased lavage fluid levels of secretoneurin in seasonal allergic rhinitis. *Am J Respir Crit Care Med.* 167, 1504–1508.
80. Korsgren M., Fisher-Colbrie R., Andersson M. et al., 2005. Secretoneurin is released into human airways by topical histamine but not capsaicine. *Allergy.* 60, 459–463.
81. Krone C. L., Trzciński K., Zborowski T. et al., 2013. Impaired innate mucosal immunity in aged mice permits prolonged *Streptococcus pneumoniae* colonization. *Infect Immun.* 81(12), 4615–4625.
82. Kunkel G., Klimek L., 2005. Neuroimmunologie In: Saloga J., Klimek L., Buche R. Mann W. (Eds.). *Allergologie- Handbuch.* Stuttgart, New-York: Schattauer, 55–61.
83. Lacroix J. S., Lesley G., Potter U. et al. 1994. Sympathetic and parasympathetic interaction in vascular control of the nasal mucosa in anaesthetized cats. *Journal of Physiology.* 480, 325–331.
84. Lacroix J. S., Kurt A.M., Pochon N. et al., 1995. Neutral endopeptidase activity and concentration of sensory neuropeptide in the human nasal mucosa. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 252(8), 465–468.
85. Lacroix J. S., Ricchetti A. P., Morel D. et al., 1996. Intranasal administration of neuropeptide Y in man: systemic absorption and functional effects. *British Journal of Pharmacology.* 118, 2079–2084.
86. Lacroix J. S., 2003. Chronic rhinosinusitis and neuropeptides. *Swiss Med Wkly.* 133, 560–562.
87. Laudien M., Häslér R., Wohlers J. et al., 2011. Molecular signatures of a disturbed nasal barrier function in the primary tissue of Wegener's granulomatosis. *Mucosal Immunol.* 4(5), 564–573.

88. Lee R. J. Chen B., Doghramji L. et al., 2013. Vasoactive intestinal peptide regulates sinonasal mucociliary clearance and synergizes with histamine in stimulating sinonasal fluid secretion. *FASEB J.* 27(12), 5094–5103.
89. Li D., Jiao J., Shatos M. A. et al., 2013. Effect of VIP on intracellular [Ca²⁺], extracellular regulated kinase ½, and secretion in cultured rat conjunctival goblet cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 54(4), 2872–2884.
90. Liotta L., Steetler-Stevenson W., 1990. Metalloproteinases and cancer invasion. *Semin Cancer Biol.* 1, 99–106.
91. Lillard J. W. Jr, Boyaka P. N., Chertov O. et al., 1999. Mechanisms for induction of acquired host immunity by neutrophil peptide defensins. *Proc Natl Acad Sci USA.* 96(2), 651–656.
92. Lin D., Hu Y., Xing X. et al., 2013. Pulmonary gangliocytic paraganglioma: a case report and review of the literature. *Int J Clin Exp Pathol.* 15;7(1), 432–437.
93. Loehrl T. A., Samuels T. L., Poetker D. M. et al., 2012. The role of extraesophageal reflux in medically and surgically refractory rhinosinusitis. *Laryngoscope.* 122(7), 1425–1430.
94. Long R., Zhou Y., Huang J. et al., 2015. Bencycloquidum bromide inhibits nasal hypersecretion in a rat model of allergic rhinitis. *Inflamm Res.* 64(3–4), 213–223.
95. Lundberg J., Saria A., 1982. Capsaicin-sensitive vagal neurons involved in control of vascular permeability in rat trachea. *Acta Physiologica Scandinavica.* 115, 521–523.
96. Malinsky R. R., Valera F. C., Cavallari F. E. et al., 2013. Matrix metalloproteinases and their impact on sinusal extension in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 270(4), 1345–1348.
97. McDonald D., Mitchell R., Gabella G., Haskell A., 1988. Neurogenic inflammation in the rat trachea. II. Identity and distribution of nerves mediating the increase in vascular permeability. *J Neurocytol.* 17, 605–628.
98. Meggs W. J., Elsheik T., Metzger W. J. et al., 1996. Nasal pathology and ultrastructure in patients with chronic airway inflammation (RADS and RUDS) following an irritant exposure. *J Toxicol Clin Toxicol.* 34(4), 383–396.
99. Meng J., Zhou P., Liu Y. et al., 2013. The Development of Nasal Polyp Disease Involves Early Nasal Mucosal Inflammation and Remodelling. *PLoS ONE.* Available from: 8(12):e82373. doi:10.1371 [viewed 13.05.2016.].

100. Mladina R., Skitarelic N., Casale M., 2010. Two holes syndrome (THS) is present in more than half of the postnasal drip patients? *Acta Otolaryngol.* 130 (11), 1274–1277.
101. Muller B., van Egmond D., de Groot E. J. et al., 2014. Characterisation of interleukin-10 expression on different vascular structures in allergic nasal mucosa. *Clin Transl Allergy*. Available from: doi:10.1186/2045-7022-4-2 [viewed 23.06.2016].
102. Muluk N. B., Koç C., Atasoy P., 2004. Localization of T cells and subtypes in the paranasal sinus and turbinate mucosa in patients with chronic sinusitis. *J Otolaryngol.* 33(4), 235–242.
103. Morice A. H., 2004. Post nasal drip syndrome- a symptom to be sniffed at? *Pulm Pharmacol Ther.* 17(6), 343–345.
104. Nakagawa T., Yamane H., Shigeta T. et al., 1999. Interaction between fibronectin and eosinophils in the growth of nasal polyps. *Laryngoscope.* 109, 557–556.
105. Nicholsson D. W., 1995. Identification and inhibition of the ICE/ CED-3 protease necessary for mammalian apoptosis. *Nature.* 376, 37–43.
106. O'Connor T. M., O'Connell J., O'Brien D. I. et al., 2004. The role of substance P in inflammatory disease. *J Cell Physiol.* 201(2), 167–180.
107. Ong C. B., Kumagai K., Brooks P. T. et al., 2015. Ozone-Induced Type 2 Immunity in Nasal Airways: Development and Lymphoid Cell Dependence in Mice. *Am J Respir Cell Mol Biol*. Available from: doi:10.1165/rcmb.2015-0165OC [viewed 12.05.2016.].
108. Oyer S. L., Mulligan J.K., Psaltis J. A. et al., 2013. Cytokine correlation between sinus tissue and nasal secretions among chronic rhinosinusitis and controls. *Laryngoscope.* 123(12), 72–78.
109. Ozmen S., Yucel O. T., Sinici I. et al., 2008. Nasal pepsin assay and pH monitoring in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope.* 118(5), 890–894.
110. Páková H., Kucera T., Astl J. et al., 2004. Detection of beta-defensins and NOS in healthy and pathological nasal mucosa. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 148(2), 239–240.
111. Pfaar O., Raap U., Holz M., 2009. Pathophysiologie of itching and sneezing in allergic rhinitis. *Swiss Med Wkly.* 139(3–4), 35–40.

112. Piedimonte G., Rodriguez M. M., King K. A. et al., 1999. Respiratory syncytial virus upregulates expression of the substance P receptor in rat lungs. *Am J Physiol.* 277, 831–840.
113. Pilmane M., Rumba I., Sundler F. et al., 1998. Patterns of occurrence and distribution of neuroendocrine elements in lungs of human with chronic lung diseases. *Proceedings of the Latvian Academy of Sciences.* 53, 144–152.
114. Pilmane M., Ozoliņa L., Ābola Z. et al., 2011. Growth factors, their receptors, neuropeptide-containing innervation, and matrix metalloproteinases in the proximal and distal ends of the esophagus in children with esophageal atresia. *Medicina (Kaunas).* 47(8), 453–460.
115. Pitrez P. M., Brennan S., Sly P. D., 2005. Inflammatory profile in nasal secretions of infants hospitalized with acute lower airway tract infections. *Respirology.* 10(3), 365–370.
116. Prince D., Corcoran B. M., Mayhew I. G., 2003. Changes in nasal mucosal innervation in horses with grass sickness. *Equine Vet J.* 35(1), 60–66.
117. Powe D. G., Huskisson R. S., Carney A. S. et al., 2001. Evidence for an inflammatory pathophysiology in idiopathic rhinitis. *Clin Exp Allergy.* 31(6), 864–872.
118. Proud D., Sanders S. P., Wiehler S., 2004. Human rhinovirus infection induces airway epithelial cell production of human beta-defensin 2 both in vitro and in vivo. *J Immunol.* 172(7), 4637–4645.
119. Pujols L., Fuentes-Prado M., Fernández-Bertolín L. et al., 2011. Lower sensitivity of nasal polyp fibroblasts to glucocorticoid anti-proliferative effects. *Respiratory Medicine.* 105, 218–225.
120. Quraishi M. S., Jones N. S., Mason J., 1998. The rheology of nasal mucus: a review. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 23(5), 403–413.
121. Ramanathan M. Jr, Lee W. K., Spannhake E. W. et al., 2008. Th2 cytokines associated with chronic rhinosinusitis with polyps down-regulate the antimicrobial immune function of human sinonasal epithelial cells. *Am J Rhinol.* 22(2), 115–121.
122. Rameshwar P., Zhu G., Donnelly R. J. et al., 2001. The dynamics of bone marrow stromal cells in the proliferation of multipotent hematopoietic progenitors by substance P: an understanding of the effects of a neurotransmitter on the differentiating hematopoietic stem cell. *J Neuroimmunol.* 121(1–2), 22–31.

123. Revington M., Lacroix J., Potter E., 1997. Sympathetic and arasympathetic interaction in vascular and secretory control of the nasal mucosa in anaesthetized dogs. *J Physiol.* 505(suppl), 823–831.
124. Riccio M., Proud D., 1996. Evidence that enhanced nasal reactivity to bradykinin in patients with symptomatic allergy is mediated by neural reflexes. *J Allergy Clin Immunol.* 97, 1252–1263.
125. Rios J. D., Zoukhri D., Rawe I. M. et al., 1999. Immunolocalization of muscarinic and VIP receptor subtypes and their role in stimulating goblet cell secretion. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 40(6), 1102–1111.
126. Rizzo R., Malagutti N., Bortolotti D. et al., 2014. Infection and HLA-G molecules in nasal polyposis. *J Immunol Res.* 2014, 407–430.
127. Roberts G., Xatzipsalti M., Borrego L. M. et al., 2013. Paediatric rhinitis: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy.* 68, 1102–1116.
128. Rocha-de-Souza C. M., Berent-Maoz B., Mankuta D. et al., 2008. Human mast cell activation by *Staphylococcus aureus*: interleukin-8 and tumor necrosis factor alpha release and the role of Toll-like receptor 2 and CD48 molecules. *Infect Immun.* 76(10), 4489–4497.
129. Russell F.A., King R., Smillie J.-R. et al., 2014. Calcitonin Gene-Related Peptide: Physiology and Pathophysiology. *Physiol Rev.* 94(4), 1099–1114.
130. Saarín S., Undem B., Sanico A., 2006. The role of the nervous system in rhinitis. *Journal of allergology and clinical immunology.* 118(5), 999–1014.
131. Sachse F., Becker K., von Eiff C. et al., 2010. *Staphylococcus aureus* invades the epithelium in nasal polyposis and induces IL-6 nasal epithelial cells in vitro. *Allergy.* 65(11), 1430–1437.
132. Sanacio M., Koliatos V. E., Stanisiz A. M. et al., 1999. Neural hyperresponsiveness and nerve growth factor in allergic rhinitis. *Int Arch Allergy and Immunol.* 118, 153–158.
133. Sandhu M. S., Casale T. B., 2010. The role of vitamin D in asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 105(3), 191–199.
134. Sanu A., Eccels R., 2008. Postnasal drip syndrome. Two hundred years of controversy between UK and USA. *Rhinology.* 46, 86–91.
135. Sarin S., Undem B., Sanico A. et al., 2006. The role of the nervous system in rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 118(5), 999–1016.

136. Sato I., Imura K., Yoko Miwa et al., 2012. Distributions of calcitonin gene-related peptide and substance P in the human maxillary sinus of Japanese cadavers. *Journal of Cranio-Maxillo Faial Surgery*. 40, 249–252.
137. Schaller B., 2004. Trigemino-cardiac reflex. A clinical phenomenon or a new physiological entity? *J Neurol*. 251, 658–665.
138. Sheahan P., Walsh R. M., Walsh M. A. et al. 2006. Hyperresponsiveness of congestive nasal reflexes in allergic rhinitis. *Rhinology*. 44(1), 68–73.
139. Sejima T., Holtappels G., Kikuchi H. et al., 2012. Cytokine profiles in Japanese patients with chronic rhinosinusitis. *Allergol Int*. 61(1), 115–122.
140. Senanayake M. R. B., 2013. Paranasal sinus nitric oxide and migraine: A new hypothesis on the sino rhinogenic theory. *Medical Hypotheses*. 80(4), 329–340.
141. Settiple R. A., Lieberman P., 2001. Update on nonallergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 86, 494.
142. Sieśkiewicz A., Olszewska M., Olszewska E. et al., 2007. Neuroendocrine cells in the nasal mucosa – preliminary report. *Folia Histochem Cytobiol*. 45(2), 123–127.
143. Simniece Z., Vanags A., Strumfa I. et al., 2015. Morphological and immunohistochemical profile of pancreatic neuroendocrine neoplasms. *Pol J Pathol*. 66(2), 176–194.
144. Smith T. L., 2003. Vasomotor rhinitis is not a wastebasket diagnosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 129, 584.
145. Southwood J. E., Hoekzema C.R., Samuels T. L. et al., 2015. The Impact of Pepsin on Human Nasal Epithelial Cells In Vitro: A Potential Mechanism for Extraesophageal Reflux Induced Chronic Rhinosinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 124(12), 957–964.
146. Sudhoff H., Klenke C., Greiner J. F. et al., 2015. 1,8-Cineol Reduces Mucus-Production in a Novel Human Ex Vivo Model of Late Rhinosinusitis. *PLoS One*. Available from: doi:24;10(7):e0133040 [viewed 23.06.2016.].
147. Sung C., Arleth A., Feurstein G., 1991. Neuropeptide Y upregulates the adhesiveness of human endothelial cells for leukocytes. *Circ Res*. 68, 314–318.
148. Tai C., Baraniuk J., 2002. Upper airway neurogenic mechanisms. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2, 11–19.
149. Tansavatdi K. P., McGill L., Riggs S. et al., 2010. Development of an animal model for wound healing in chronic rhinosinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 136(8), 807–812.

150. Taylor-Clarc T., Kollarik M., MacGlashan D., Undem B., 2005. Nasal sensory nerve populations responding to histamine and capsaicin. *J Allergy Clin Immunol.* 116, 1282–1288.
151. Teibe U., 2007. *Bioloģiskā statistika.* LU.
152. Terasaki G., Paauw D. S., 2014. Evalution and treatment of chronic cough. *Med Clin North Am.* 98(3), 391–403.
153. Trimarchi M., Miluzio A., Nicolai P. et al., 2006. Massive apoptosis erodes nasal mucosa of cocaine abusers. *Am J Rhinol.* 20(2), 160–164.
154. Uddman R., Alumets J., Densert O. et al., 1978. Occurence and distribution of VIP nerves in the nasal mucosa and tracheobronchial wall. *Acta Otolaryngol.* 86, 443–448.
155. Uddman R. Malm L., Fahrenkrug J. et al., 1981. VIP increases in nasal blood during stimulation of the vidian nerve. *Acta Otolaryngol.* 91, 135–138.
156. Vachier I., Vignola A. M., Chiappara G. et al., 2004. Inflammatory features of nasal mucosa in smokers with and without COPD. *Thorax.* 59(4), 303–307.
157. Valera F. C., Umezawa K., Brassesco M. S. et al., 2012. Suppression of inflammatory cytokine secretion by an NF- κ B inhibitor DHMEQ in nasal polyps fibroblasts. *Cell Physiol Biochem.* 30(1), 13–22.
158. Van Crombruggen K., Jacob F., Zhang N. et al., 2013. Damage-associated molecular patterns and their receptors in upper airway pathologies. *Cell Mol Life Sci.* 70(22), 4307–4321.
159. Van Rijswijk J. B., Blom H. M., Klein J. A. et al., 2003. Inflammatory cells seem not to be involved in idiopathic rhinitis. *Rhinology.* 41(1), 25–30.
160. Van Rijswijk J. B., Blom H. M., Fokkens W. J., 2005. Idiopathic rhinitis, the ongoing quest. *Allergy.* 60(12), 1471–1481.
161. Van Rijswijk J., Boeke E., Keizer J. et al., 2003. Intranasal capsaicin reduces nasal hyperreactivity in idiopathic rhinitis a double-blind randomized application regimen study. *Allergy.* 58, 754–761.
162. Velanovich V., 2009. Gastroesophageal reflux disease and the airway-essentials for the surgeon. *World J Gastrointest Surg.* 30(1), 8–10.
163. Wang M., Lung M., 2003. Adrenergic mechanisms in canine nasal venous systems. *Br J Pharmacol.* 138, 145–155.

164. Wang L. F., Chien C. Y., Chiang F. Y. et al., 2012. Corelationship between matrix metalloproteinase 2 and 9 expression and severity of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Am J Rhinol Allergy*. 26(1), 1–4.
165. Wang S. Z., Feng M. M., Jian D. Z., 2013. Expressions of nuclear factor-kappa B p50 and p65 and their significance in the up-regulation of intercellular cell adhesion molecule-1 mRNA in the nasal mucosa of allergic rhinitis patients. *European Arch Otorhinolaryng*. 270(4), 1329–1334.
166. Wang S. Z., Ma F. M., Zhao J. D., 2013. Expressions of nuclear factor-kappa B p50 and p65 and their significance in the up-regulation of intercellular cell adhesion molecule-1 mRNA in the nasal mucosa of allergic rhinitis patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 270(4), 1329–1334.
167. Wang Y. J, Gong G. Q., Chen S. et al., 2014. NLRP3 Inflammasome Sequential Changes in Staphylococcus aureus-Induced Mouse Model of Acute Rhinosinusitis. *Int J Mol Sci*. 15(9), 15806–15820.
168. Widdicombe J., 1997. Microvascular anatomy of the nose. *Allergy*. 52 (suppl 40), 7–11.
169. Wu H., Guan C. Qin X. et al., 2007. Upregulation of substance P receptor expression by calcitonin gene-related peptide, a possible cooperative action of two neuropeptides involved in airway inflammation. *Pulm Pharmacol Ther*. 20(5), 513–524.
170. Wuestenberg E., Hauswald B., Huettenbrink K.-B., 2004. Thresholds in nasal histamine challenge in patients with allergic rhinitis, patients with hyperreflectory rhinopathy, and healthy volunteers. *Am J Rhinol*. 18, 371–375.
171. Yao W., Sheikh S., Ottesen B. et al., 1996. The effect of neuropeptides on vessel tone and cAMP production. *Ann NY Acad Sci*. 805, 784–788.
172. Zanger P., Nurjadi D., Vath B. et al., 2011. Persistent nasal carriage of Staphylococcus aureus is associated with deficient induction of human beta-defensin 3 after sterile wounding of healthy skin in vivo. *Infect Immun*. 79(7), 2658–2662.

PUBLIKĀCIJAS UN PREZENTĀCIJAS PAR PĒTĪJUMA TĒMU

Zinātniskie raksti (4):

1. Sumeraga G., Pilmane M., Kise L. Neuropeptides in the Nasal and Nasopharyngeal Mucosa in Patients with Postnasal Drip Syndrome. *Riga Stradins University Collection of Scientific Papers*, 2011: 93–100.
2. Sumeraga G., Pilmane M. Distribution of neuropeptides in nasal and nasopharyngeal mucosa in patients with the post nasal drip syndrome. *Papers on Anthropology XX*, 2011, 389–404.
3. Sumeraga G., Pilmane M., Kise L. Tissue remodeling process in upper airway mucosa in case of isolated post nasal drip syndrome. *Theory and Practice in Medicine*, 2012; 18(vol. 3): 260–266.
4. Sumeraga G., Pimane M., Kise L. Распределение интерлейкинов и цитокинов в слизистой оболочке носа и носоглотки при изолированном синдроме постназального затекания. Вестник оториноларингологии. Pieņemts publicēšanai 2017.

Tēzes un prezentācijas starptautiskās zinātniskās konferencēs (6):

1. Sumeraga G., Pilmane M., Kise L. The distribution and appearance of neuropeptides in the nasal and nasopharyngeal mucosa of patients with post nasal drip syndrome. *1st Congress of CE-ORL-HNS*, Barcelona, Spain 02.–06.07. 2011. (Mutisks ziņojums).
2. Sumeraga G., Pilmane M., Kise L. The distribution of neuropeptides in nasal and nasopharyngeal mucosa in patients with post nasal drip syndrome. *5th Baltic Otorhinolaryngology congress*. Riga, Latvia, 16.–18.09.2011. (Mutisks ziņojums).
3. Sumeraga G., Pilmane M. Distribution of neuropeptides in nasal and nasopharyngeal mucosa in patients with post nasal drip syndrome. *Baltic Morphology VI*, Tartu, Estonia. 22.–23.09.2011. (Stenda referāts).
4. Sumeraga G., Pilmane M., Kise L. The implication of neurogenic inflammation and tissue remodeling process in upper airway mucosa on pathogenesis of isolated postnasal drip syndrome. *24th Congress of the European Rhinologic Society, Toulouse, France 2012*. FP-85; Thesis. (Mutisks ziņojums).

5. Sumeraga G., Pilmane M., Kise L. The role of cytokines and neurogenic inflammation in case of isolated postnasal drip syndrome. *Baltic Morphology VII* 2013. gada 8. novembrī, Rīga, Latvija (Mutisks ziņojums).
6. Sumeraga G., Pilmane M., Kise L. Identification of apoptosis in the nasal and nasopharyngeal mucosa in case of isolated postnasal drip syndrome. *2nd Meeting of European Academy of ORL-HNS and CE ORL-HNS*. 27.04.–01.05. 2013. Nica, Francijā (Mutisks ziņojums).

Tēzes un prezentācijas konferencēs Latvijā (6):

1. Sumeraga G., Kise L., Pilmane M. Neuropeptīdu sadalījums deguna un aizdegunes gļotādā pacientiem ar aizdegunes tecēšanas sindromu. *Rīgas Stradiņa universitātes Zinātniskā konference: Tēzes*, 2011; 86. (Mutiska uzstāšanās).
2. Sumeraga G., Pilmane M., Kise L. Augšējo elpceļu gļotādas audu remodelācija pacientiem ar aizdegunes tecēšanas sindromu. *Rīgas Stradiņa universitātes Zinātniskā konference: Tēzes*, 2012; 82 (Mutiska uzstāšanās).
3. Sumeraga G., Pilmane M., Kise L. Deguna un aizdegunes gļotādas audu apoptozes noteikšana pacientiem ar aizdegunes tecēšanas sindromu. *Rīgas Stradiņa universitātes Zinātniskā konference: Tēzes*. 2013; 137. (Stenda referāts).
4. Sumeraga G., Pilmane M. Izolēts aizdegunes tecēšanas sindroms- deguna un aizdegunes gļotādas audu morfoloģiskais un imūnhistoķīmiskais raksturojums. *Rīgas Stradiņa universitātes Zinātniskā konference: Tēzes*. 2014; 89. (Mutiska uzstāšanās).
5. Sumeraga G., Pilmane M. Deguna gļotādas morfoloģiskā un imūnhistoķīmiskā analīze pacientiem ar klīniski nozīmīgu deguna starpsienas deviāciju. *Rīgas Stradiņa universitātes Zinātniskā konference: Tēzes*, 2015; 82. (Mutiska uzstāšanās).
6. Sumeraga G., Pilmane M. Deguna gļotādas morfoloģiskā un imūnhistoķīmiskā analīze izolēta aizdegunes tecēšanas sindroma pacientiem. *Rīgas Stradiņa universitātes Zinātniskā konference: Tēzes*, 2016; 93. (Stenda referāts).

PATEICĪBAS

Visdziļākā pateicība mana darba vadītājai *Dr. med., Dr. habil. med.* profesorei Mārai Pilmanei par ārkārtīgi lielo ieguldīto darbu, pacietību, iedrošinājumu, padomiem, atbalstu un zināšanām.

Pateicos arī *Dr. med.* asociētajai profesorei Ligijai Ķīsei par padomiem, konstruktīvu kritiku un atbalstu promocijas darba izstrādē.

Mana patiesa pateicība visiem RSU Anatomijas un antropoloģijas institūta darbiniekiem, bet jo īpaši Natālijai Morozai par ieguldīto darbu preparātu sagatavošanā un Elitai Jakovickai par sadarbības koordinēšanu.

No sirds pateicos Latvijas Universitātes vadošajam pētniekam *Dr. biol.* Normundam Jurkam par ieguldīto darbu un padomiem pētījuma datu statistiskajā apstrādē.

Pateicos Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Izglītības un zinātnes departamentam par iespēju un atbalstu promocijas darba izstrādē.

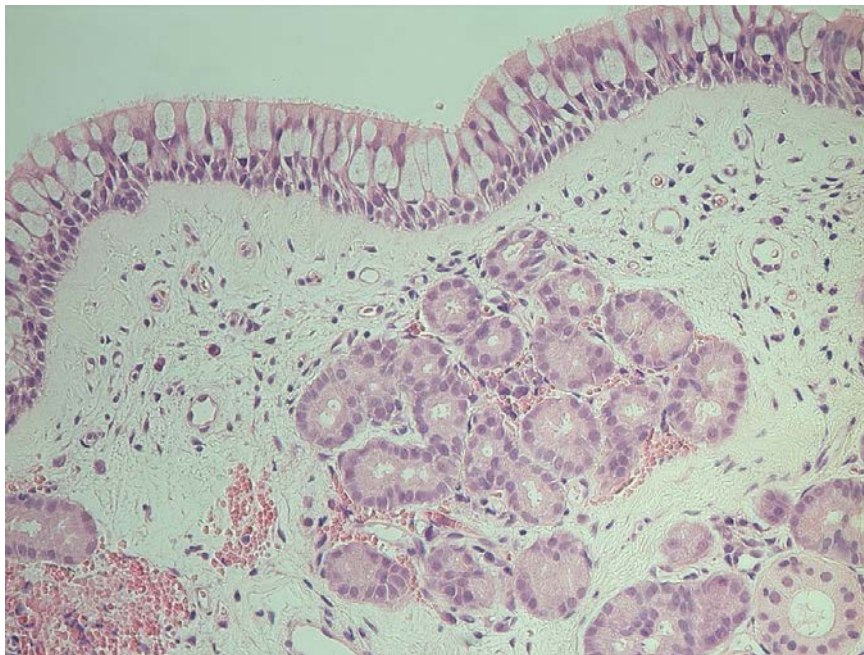
Un, protams, liels liels paldies visiem maniem kolēģiem Otorinolaringoloģijas klīnikā, kuri ikdienā atbalstīja, deva padomus un uzdeva āķīgus jautājumus, kuri uzmundrināja mani pabeigt darbu, kad reizēm nolaidās rokas.

Vislielākais paldies maniem pacientiem, kuri uzticējās man un piekrita piedalīties pētījumā, tādējādi veicinot izolēta aizdegunes sindroma izpēti.

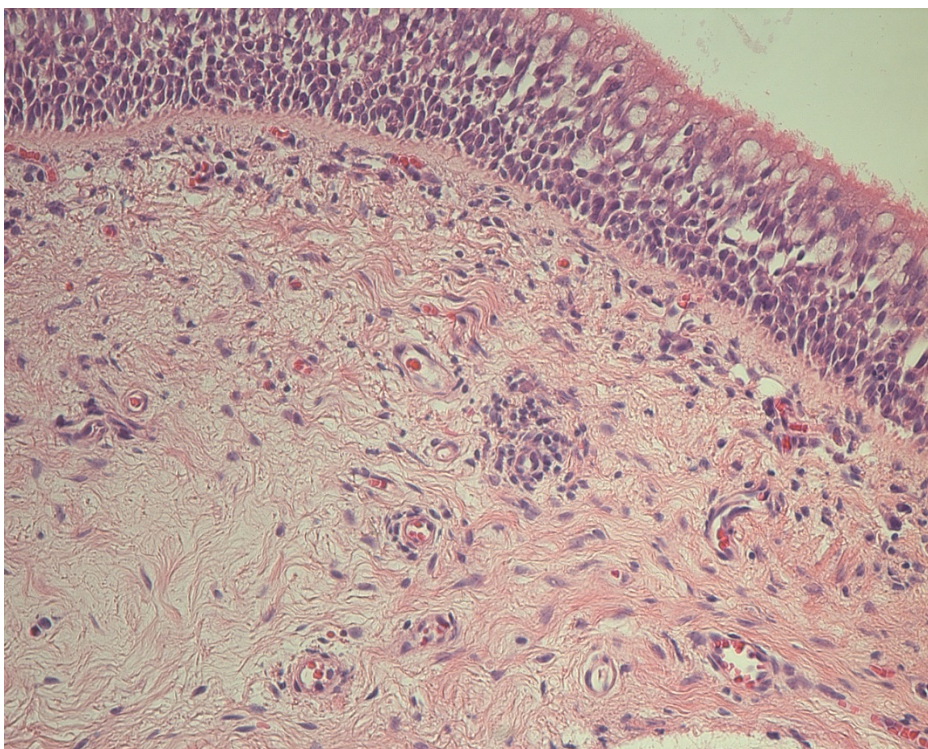
Paldies manai ģimenei, vecākiem par atbalstu darba tapšanas laikā, un, protams, vislielākais paldies manām meitām – Jūs esat galvenais iemesls, kas rosina mani arvien mācīties, pētīt un izprast.

PIELIKUMI

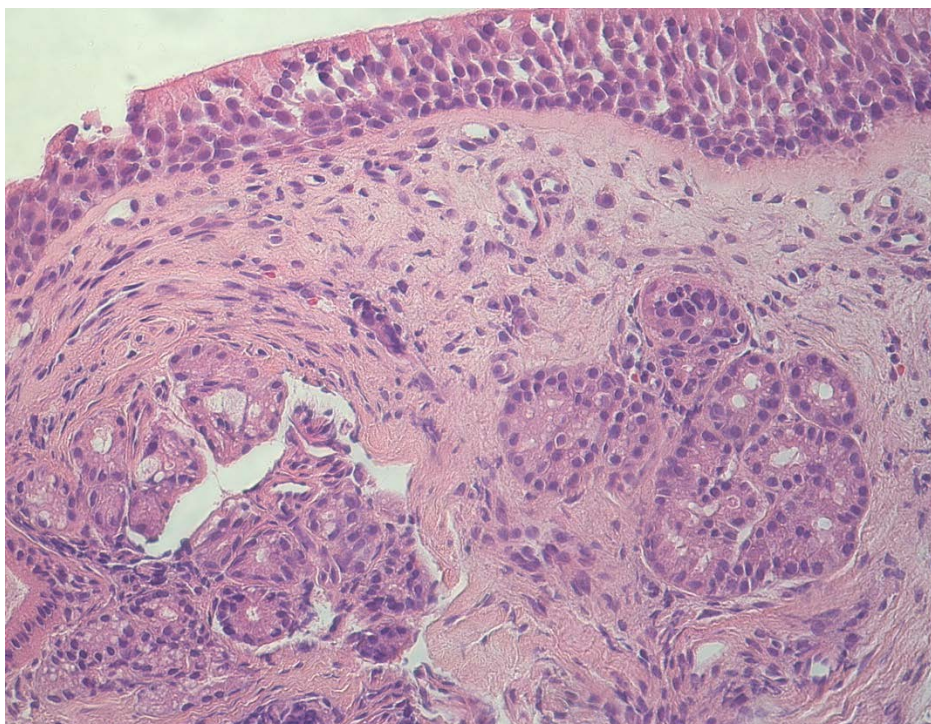
1. MIKROFOTOGRAFĪJAS UN TO APRAKSTI



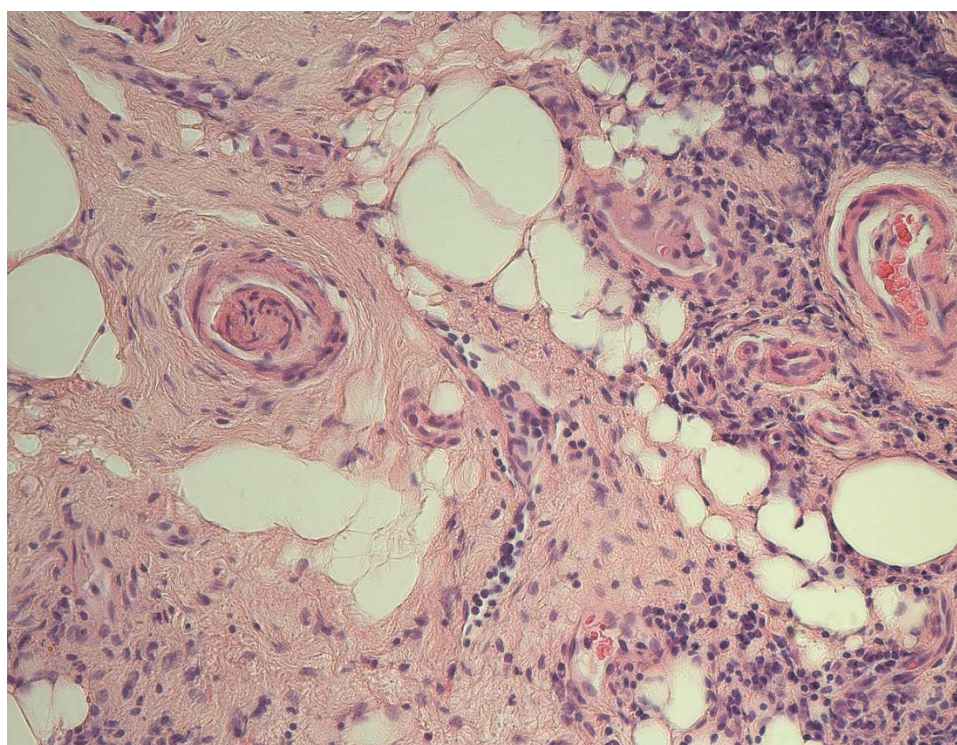
1. mikrofotogrāfija. Kontroles grupas deguna gļotāda, kurā redzams neizmainīts daudzrinu skropstiņepitēlijs, reti limfocīti stromā, labi attīstīti zemgļotādas dziedzeri. Hematoksilīns un eozīns, x 200



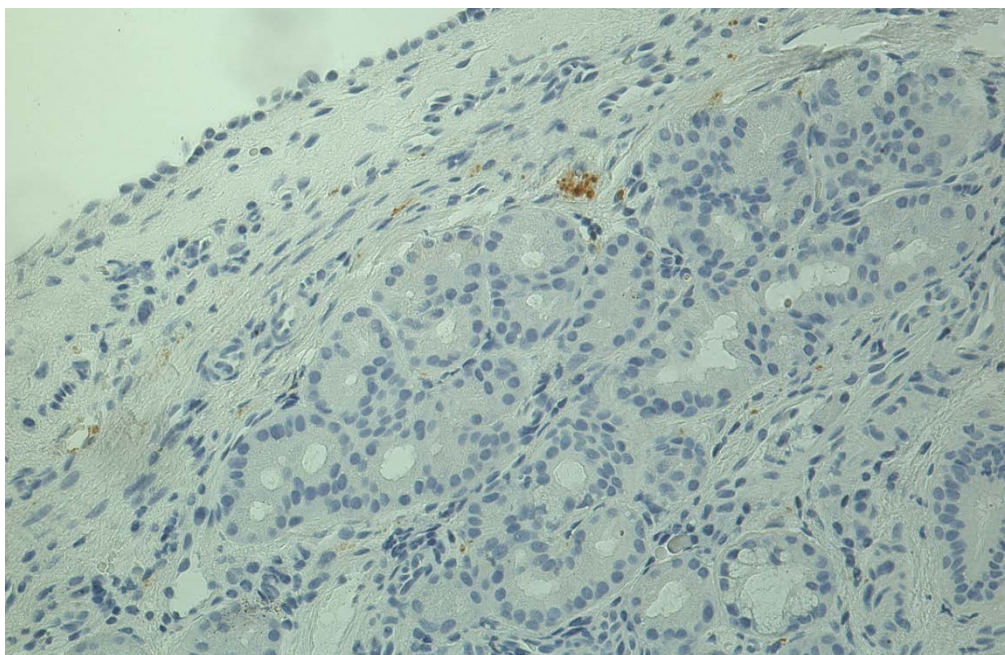
2. mikrofotogrāfija. Kontroles grupas aizdegunes gļotāda, kurā redzams daudzrinu skropstiņepitēlijs ar bazālo šūnu hiperplāziju, neizmainītu bazālo membrānu un *lamina propria* asinsvadiem. Hematoksilīns un eozīns, x 200



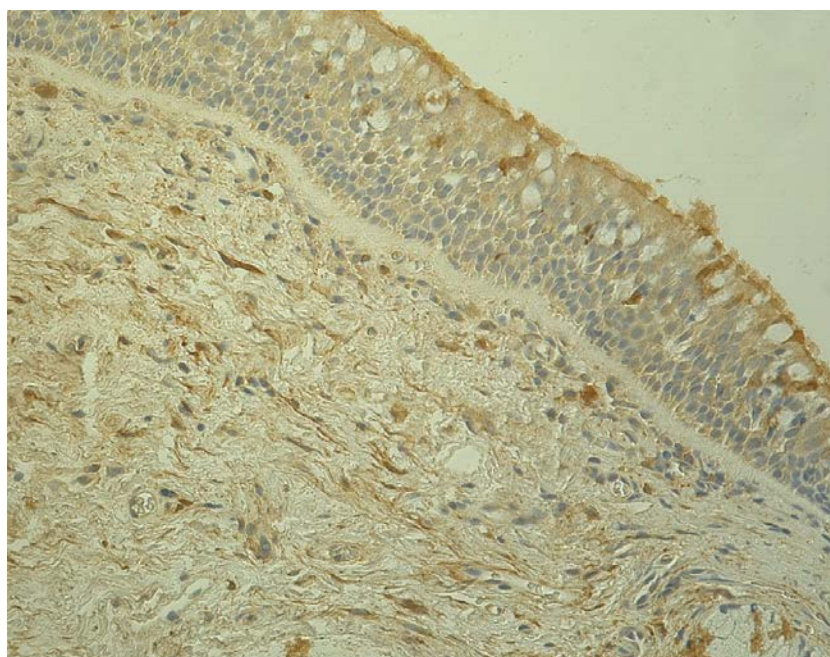
3. mikrofotogrāfija. Pacienta deguna gļotāda, kurā redzama epitēlija šūnu hiperplāzija, sabiezēta bazālā membrāna, limfocītu infiltrācija *lamina propria*, daļēja zemgļotādas dziedzeru hiperplāzija. Hematoksilīns un eozīns, $\times 200$



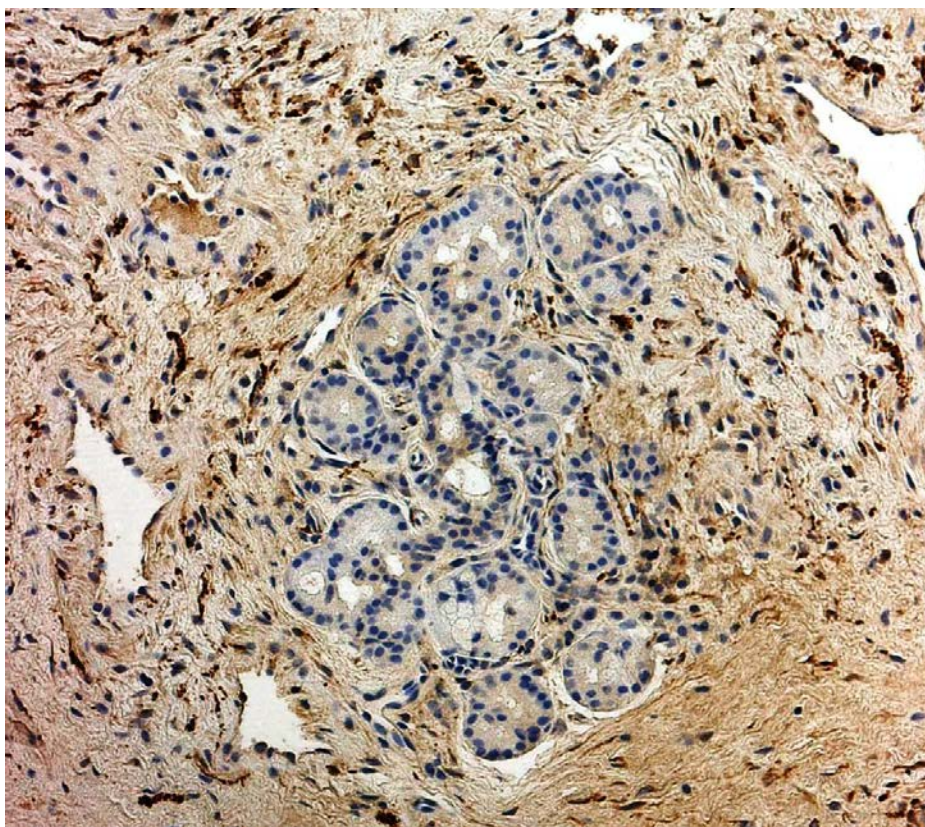
4. mikrofotogrāfija. Pacienta aizdegunes gļotāda, kurā redzama izteikta limfocītu infiltrācija saistaudos, granulācijas audi, sklerotiski asinsvadi. Hematoksilīns un eozīns, $\times 200$



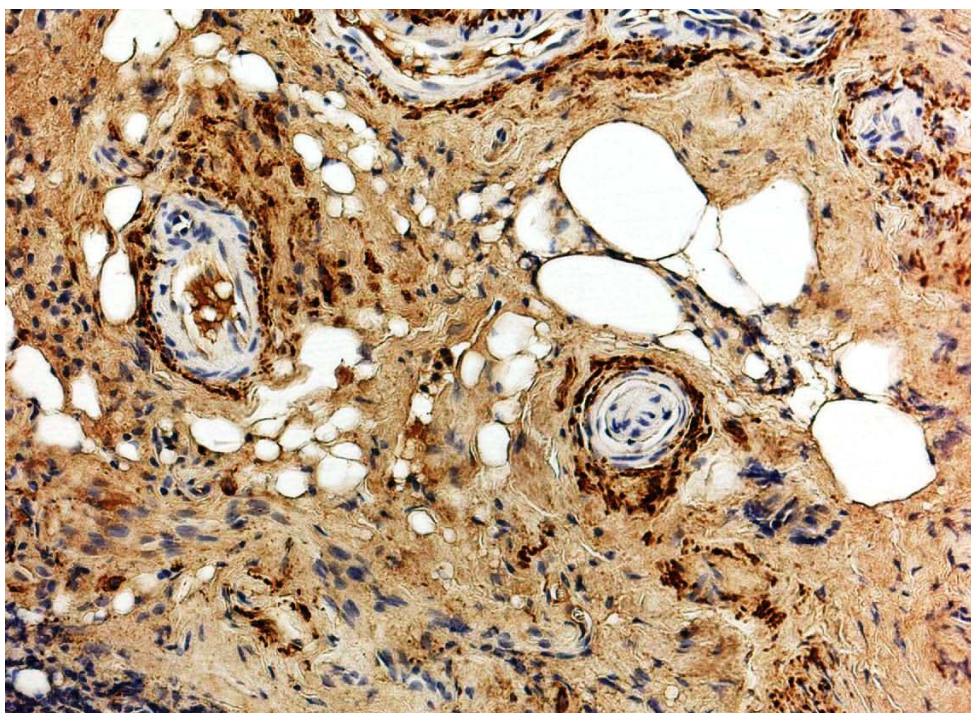
5. mikrofotogrāfija. Kontroles grupas deguna gļotāda, kurā redzamas maz (+) PGP 9.5 saturošu nervu šķiedru ap zemgļotādas dziedzeriem un asinsvadiem. Proteīngēnviela 9.5, $\times 200$



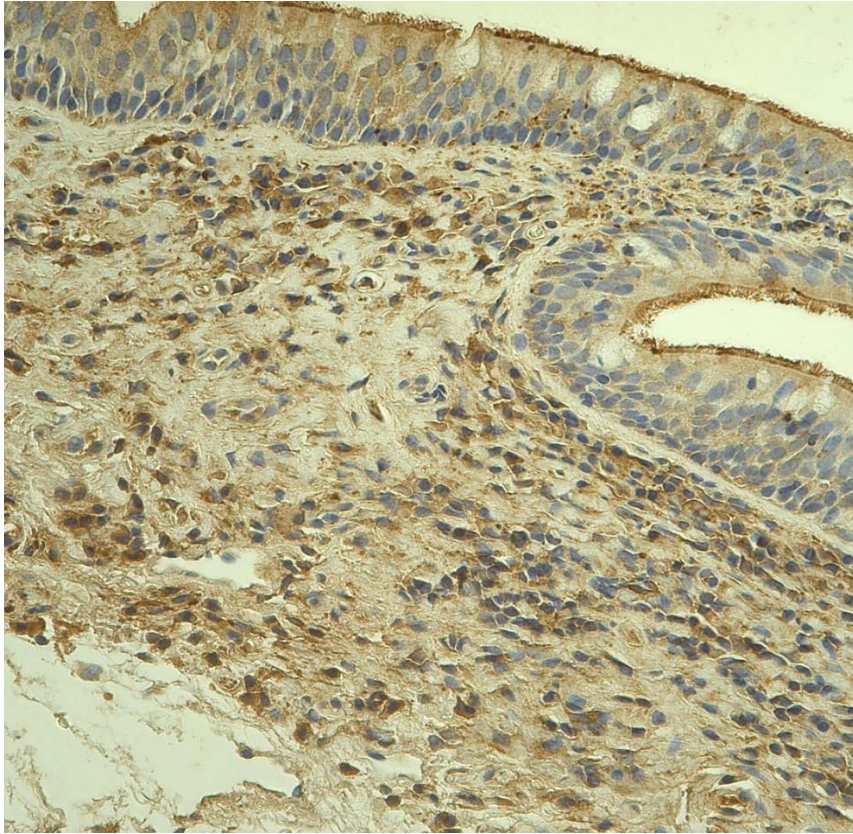
6. mikrofotogrāfija. Kontroles grupas aizdegunes gļotāda, kurā redzams maz (+) PGP 9.5 saturošu nervu šķiedru *lamina propria*. Proteīngēnviela 9.5, $\times 200$



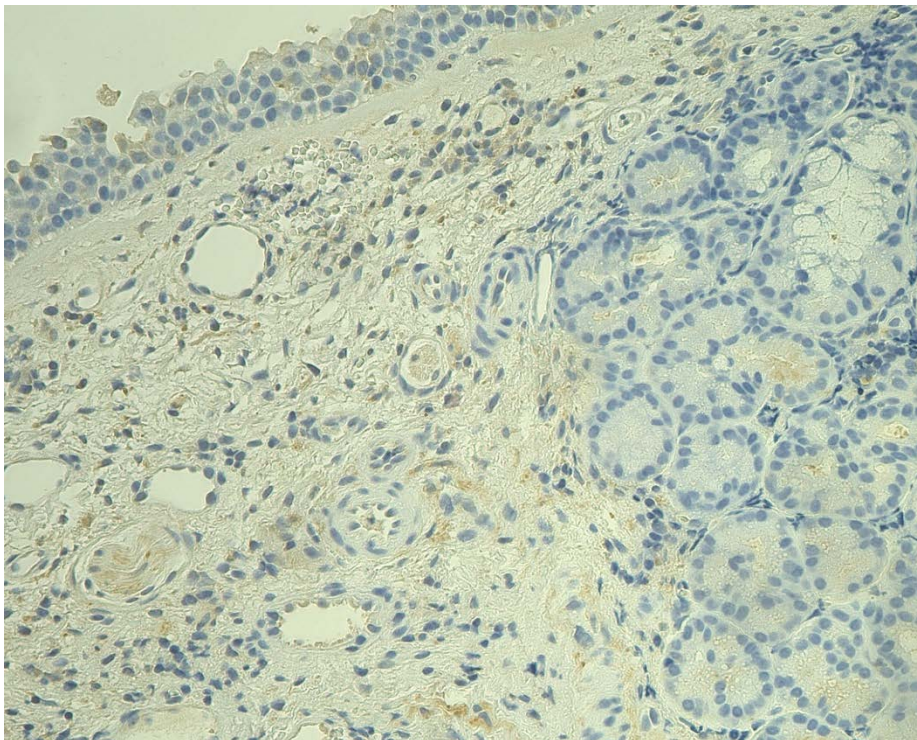
7. mikrofotogrāfija. Pacienta deguna gļotāda ar daudz (+++) PGP 9.5 imūnpozitīvām nervu šķiedrām ap zemgļotādas dziedzeriem un asinsvadiem. Proteīngēnviela 9.5, $\times 200$



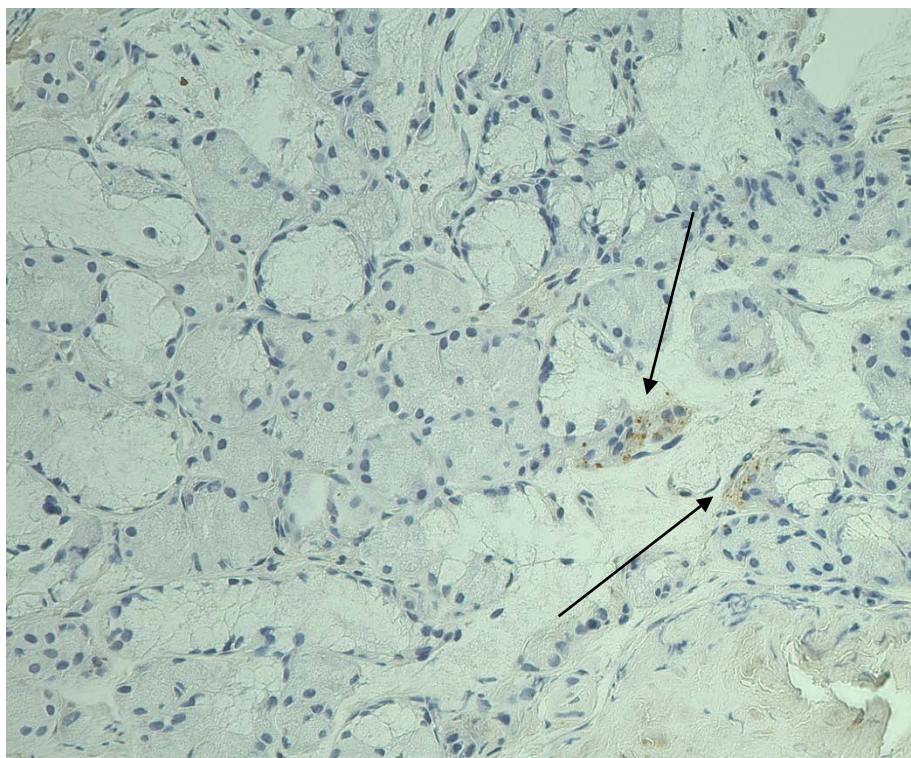
8. mikrofotogrāfija. Pacienta aizdegunes gļotāda, kurā redzams daudz līdz ļoti daudz (+++/++++) PGP 9.5 saturošu nervu šķiedru ap sklerotizētajiem asinsvadiem un *lamina propria*. Proteīngēnviela 9.5, $\times 200$



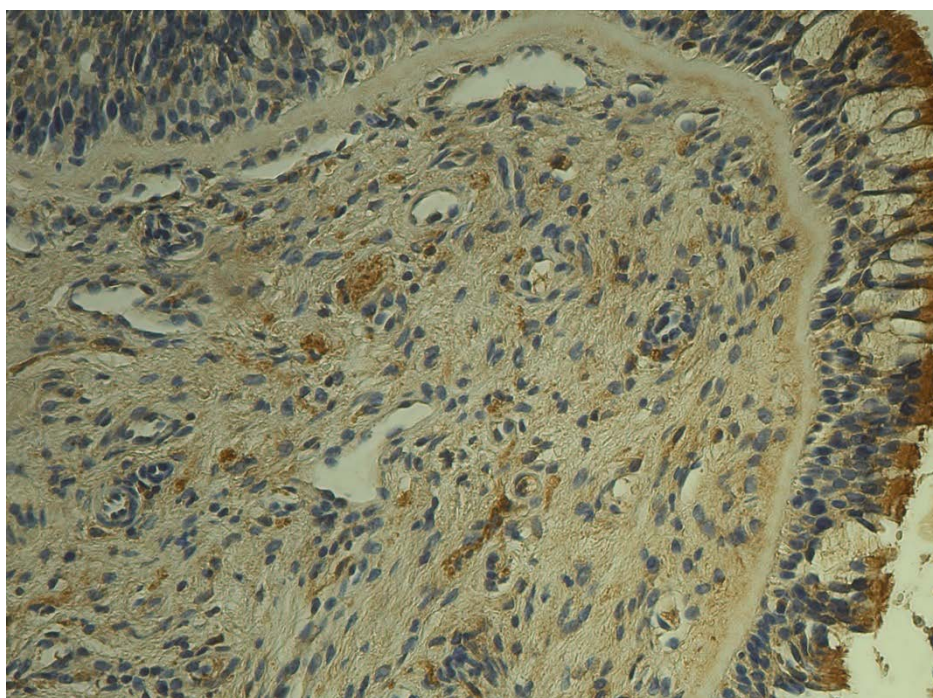
9. mikrofotogrāfija. Pacienta aizdegunes gļotāda, kurā redzama epitēlija bazālo šūnu hiperplāzija, limfocītu infiltrācija zemgļotādā un vidēji daudz līdz daudz (++/+++) PGP 9.5 saturošu nervu šķiedru *lamina propria*. Proteīngēnviela 9.5, $\times 200$



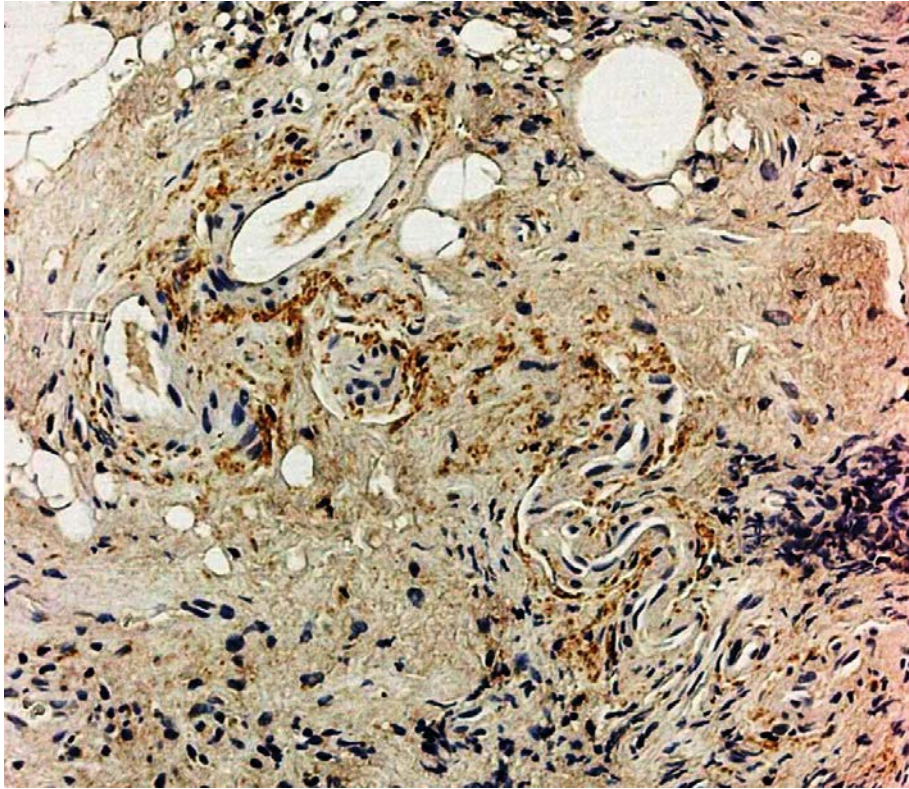
10. mikrofotogrāfija. Kontroles grupas deguna gļotāda, kurā redzamas vidēji daudz (++) vāji pozitīvu hromogranīna A saturošu struktūru saistaudos ap asinsvadiem. Hromogranīns A, $\times 200$



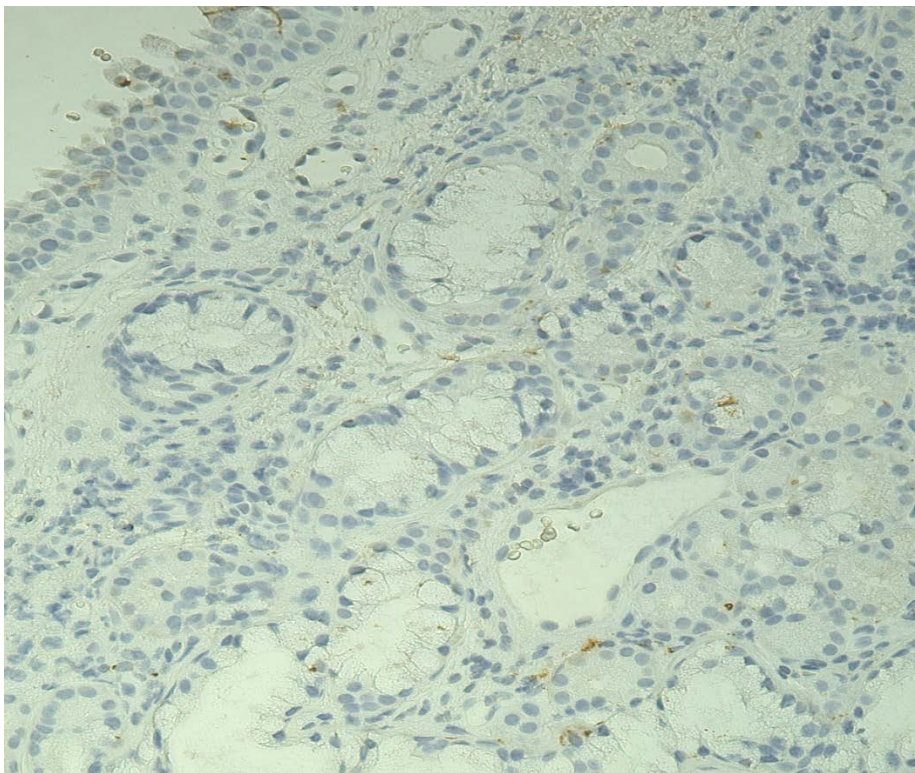
11. mikrofotogrāfija. Kontroles grupas aizdegunes gļotāda, kurā redzams maz (+) hromogranīna A saturošu nervu šķiedru (bultiņas) ap zemgļotādas dziedzeriem. Hromogranīns A, × 200



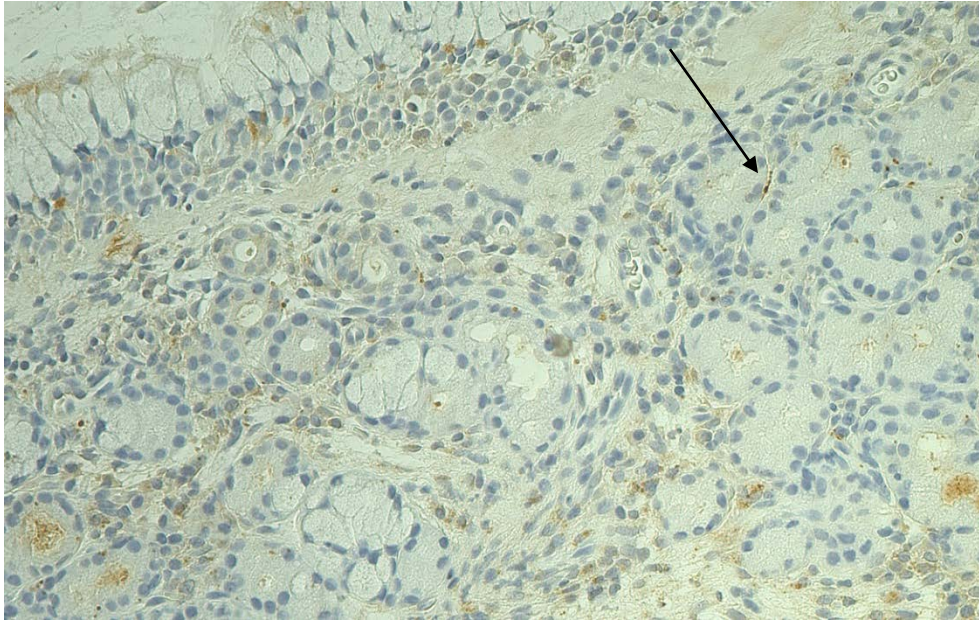
12. mikrofotogrāfija. Pacienta deguna gļotāda, kurā redzams vidēji daudz līdz daudz (++) hromogranīnu A saturošu šūnu epitēlijā un *lamina propria*. Hromogranīns A, × 200



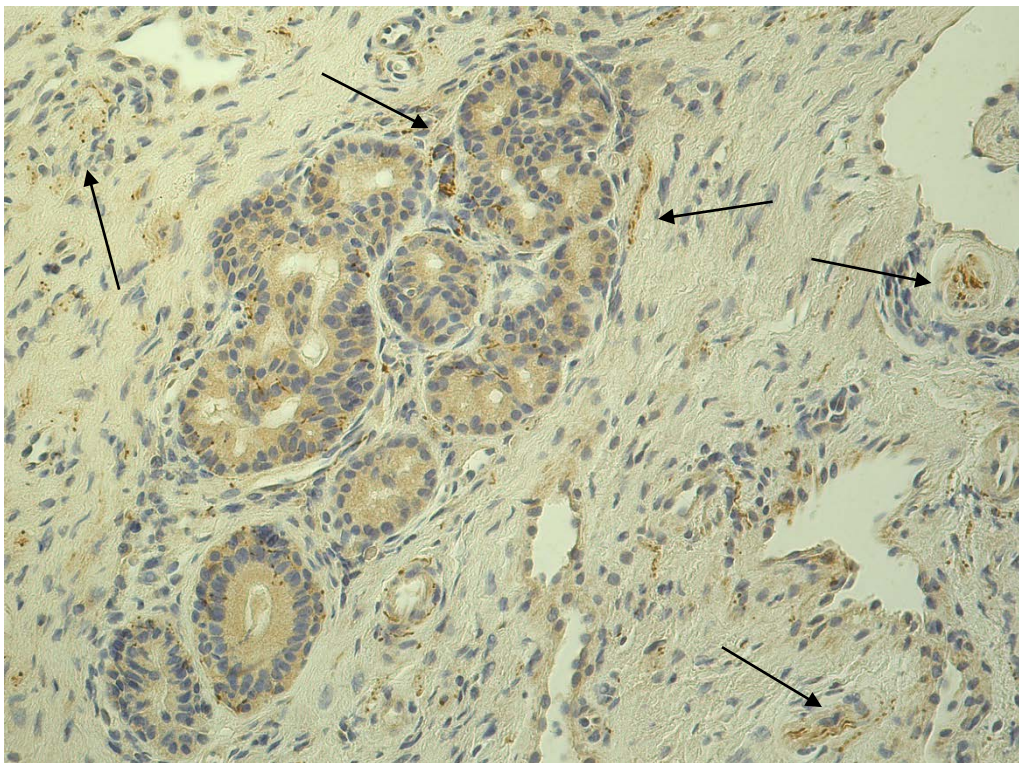
13. mikrofotogrāfija. Pacienta aizdegunes gļotāda, kurā redzamas daudz līdz ļoti daudz (+++/++++) hromogranīna A imūnpozitīvu nervu šķiedru ap sklerotizētiem asinsvadiem. Hromogranīns A, × 200



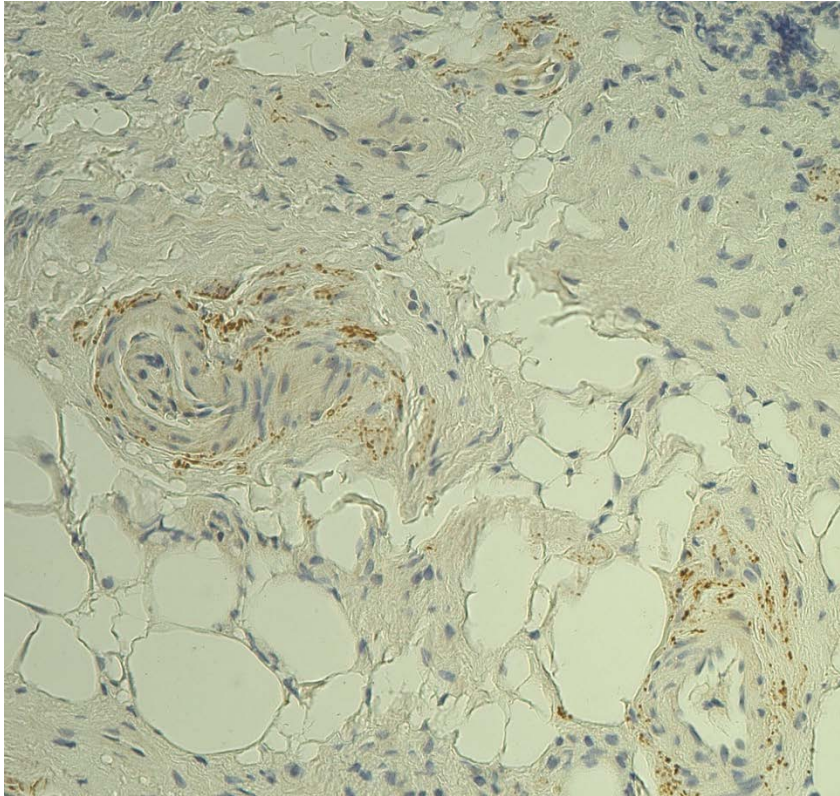
14. mikrofotogrāfija. Kontroles grupas deguna gļotāda, kurā redzams maz (+) VIP saturošu nervu šķiedru ap zemgļotādas dziedzeriem un epitēlijā. Vazoaktīvais intestinālais peptīds (VIP), × 200



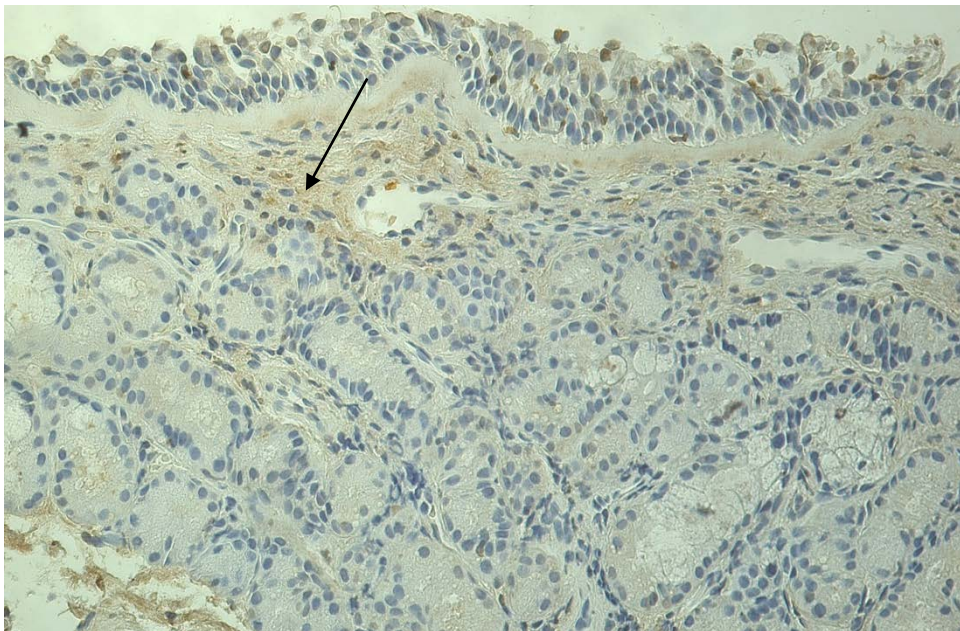
15. mikrofotogrāfija. Kontroles grupas aizdegunes gļotāda, kurā redzams maz (+) VIP saturošu nervu šķiedru ap zemgļotādas dziedzeriem (bultiņa). VIP, $\times 200$



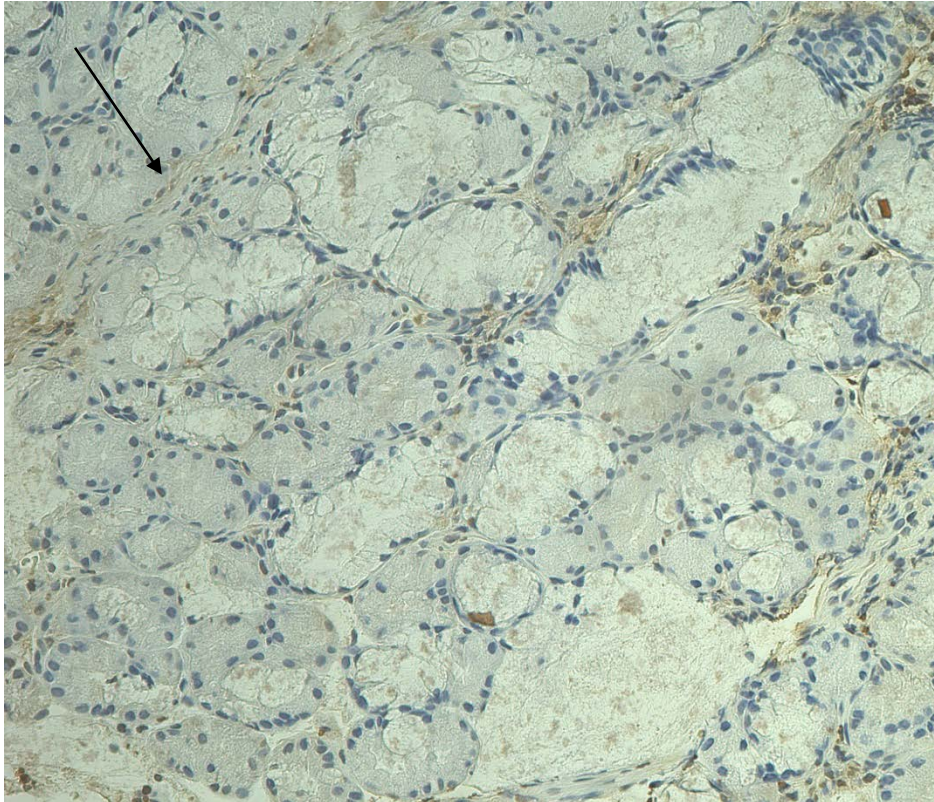
16. mikrofotogrāfija. Pacienta deguna gļotāda, kurā redzams daudz (+++) VIP saturošu nervu šķiedru (bultiņas) ap zemgļotādas dziedzeriem un asinsvadiem. Vazoaktīvais intestinālais peptīds (VIP), $\times 200$.



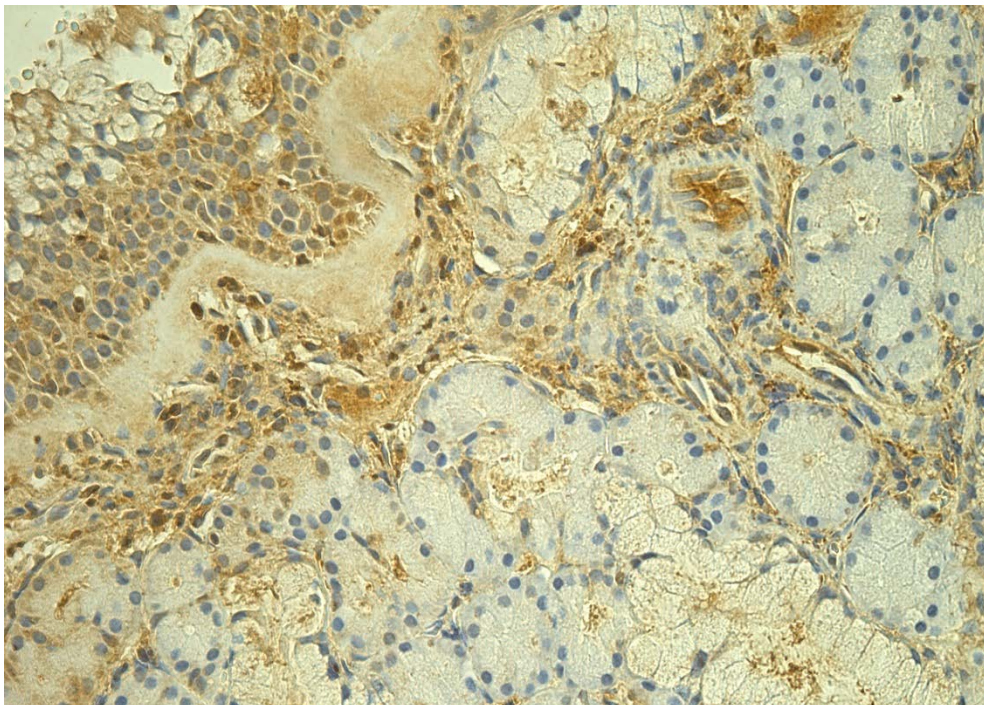
17. mikrofotogrāfija. Pacienta aizdegunes gļotāda, kurā redzams daudz (+++) VIP saturošu nervu šķiedru ap sklerotizētiem zemgļotādas asinsvadiem. Vazoaktīvais intestinālais peptīds (VIP), × 200



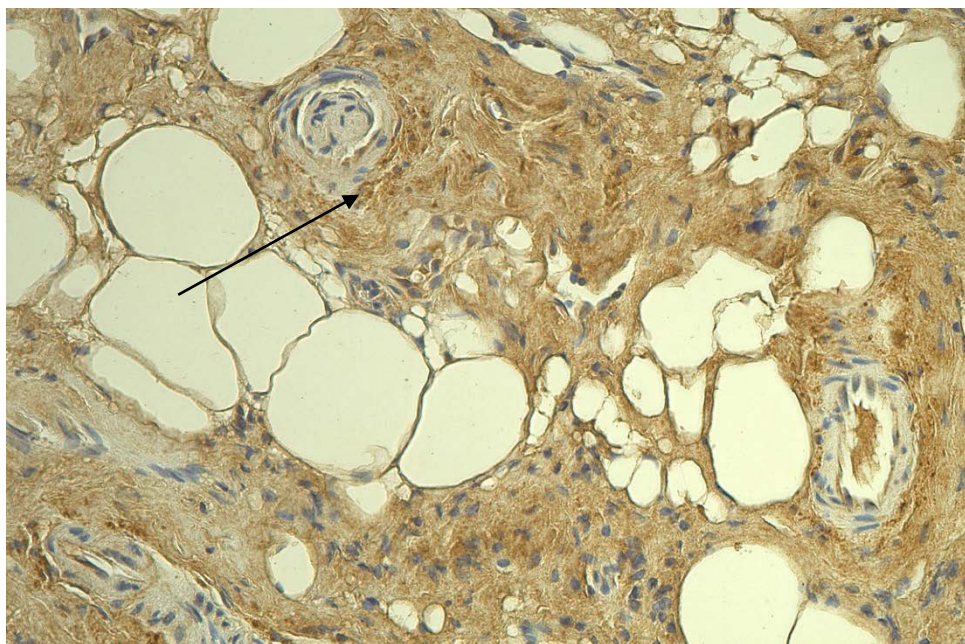
18. mikrofotogrāfija. Kontroles grupas deguna gļotāda, kurā redzamas ļoti retas (0/+) NPY imūnpozitīvas šķiedras *lamina propria* (bultiņa). Neuropeptīds Y (NPY), × 200



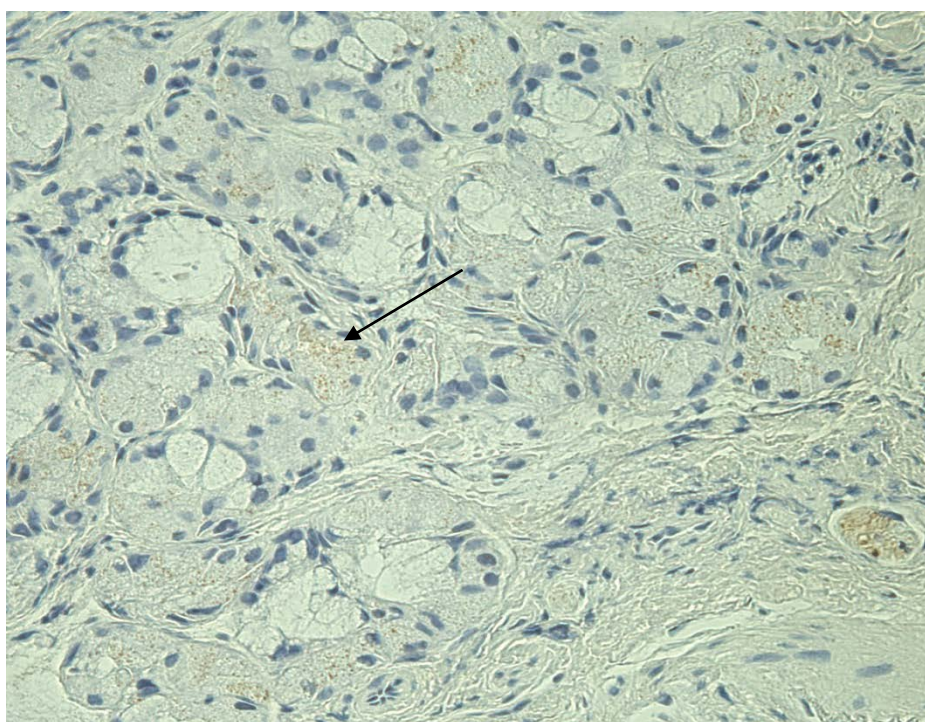
19. mikrofotogrāfija. Kontroles grupas aizdegunes gļotāda, kurā redzamas ļoti retas (0/+) vāji imūnpozitīvas šķiedras ap zemgļotādas dziedzeriem (bultiņa). Neuropeptīds Y (NPY), × 200



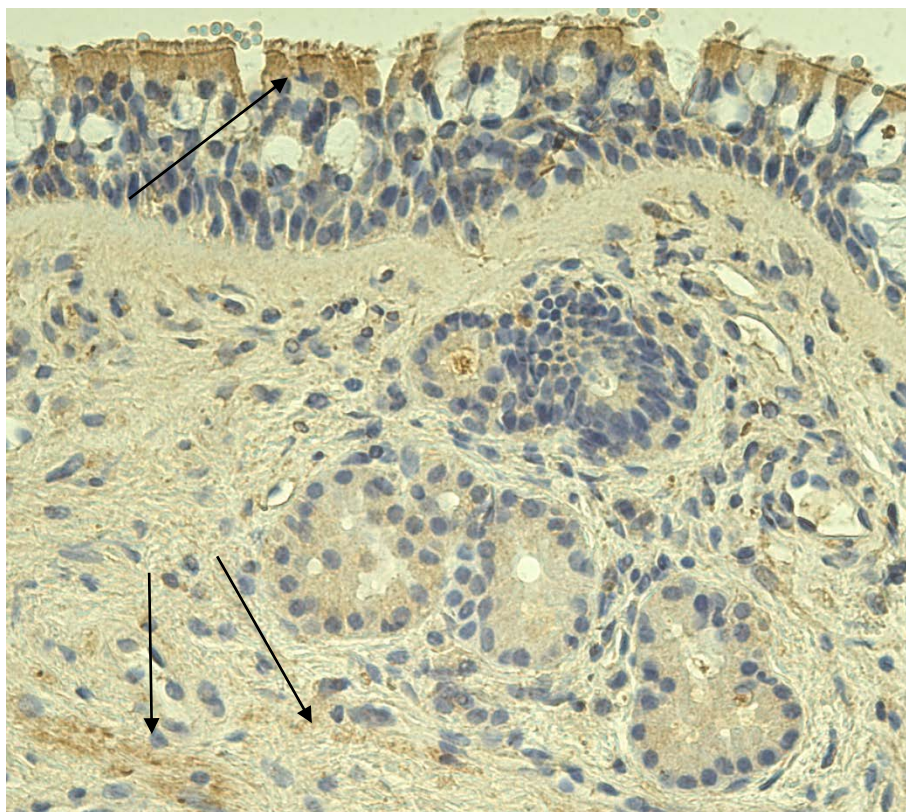
20. mikrofotogrāfija. Pacienta deguna gļotāda, kurā redzama izteikti sabiezēta bazālā membrāna, epitēlija bazālo šūnu hiperplāzija, zemgļotādas dziedzeru hiperplāzija un ap tiem vidēji daudz līdz daudz (++/+++) NPY saturošu nervu šķiedru. Neuropeptīds Y (NPY), × 200



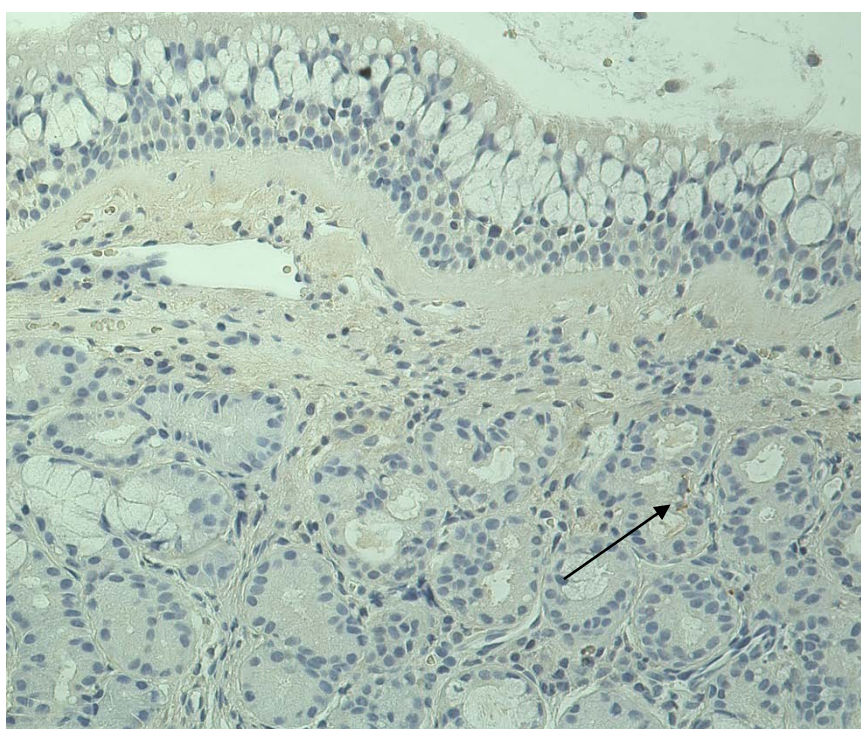
21. mikrofotogrāfija. Pacienta aizdegunes gļotāda, kurā redzami sklerotiski zemgļotādas asinsvadi, ap kuru sienām atrodams vidēji daudz (++) NPY saturošu nervu šķiedru (bultiņa). Neuropeptīds Y (NPY), $\times 200$



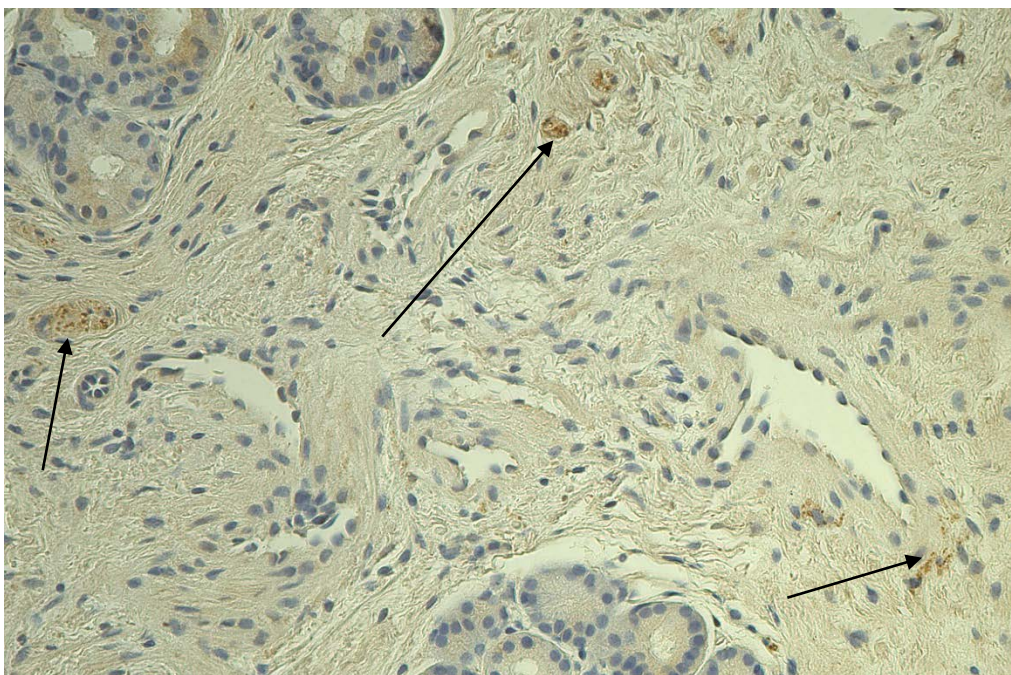
22. mikrofotogrāfija. Kontroles grupas aizdegunes gļotāda, kurā redzamas retas (0/+) P vielu saturošās vāji krāsotas nervu šķiedras (bultiņa). P viela, $\times 250$



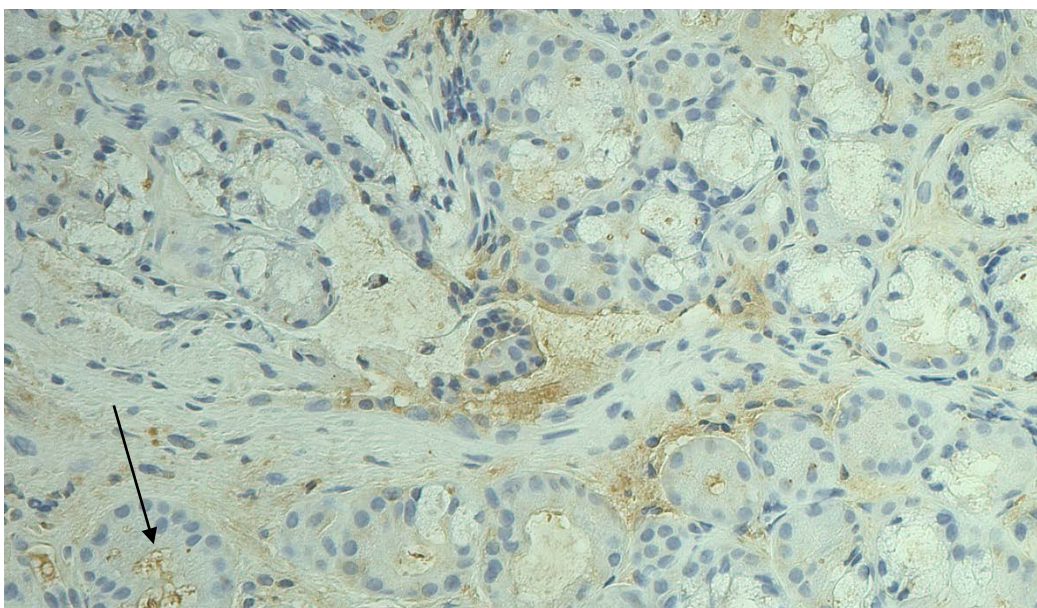
23. mikrofotogrāfija. Pacienta deguna gļotāda, kurā redzamas vidēji daudz (++) P vielu saturošu vāji krāsotu nervu šķiedru *lamina propria* (bultiņas), arī SP pozitīvi epitelocītu apikālie gali (bultiņa). P viela, $\times 250$



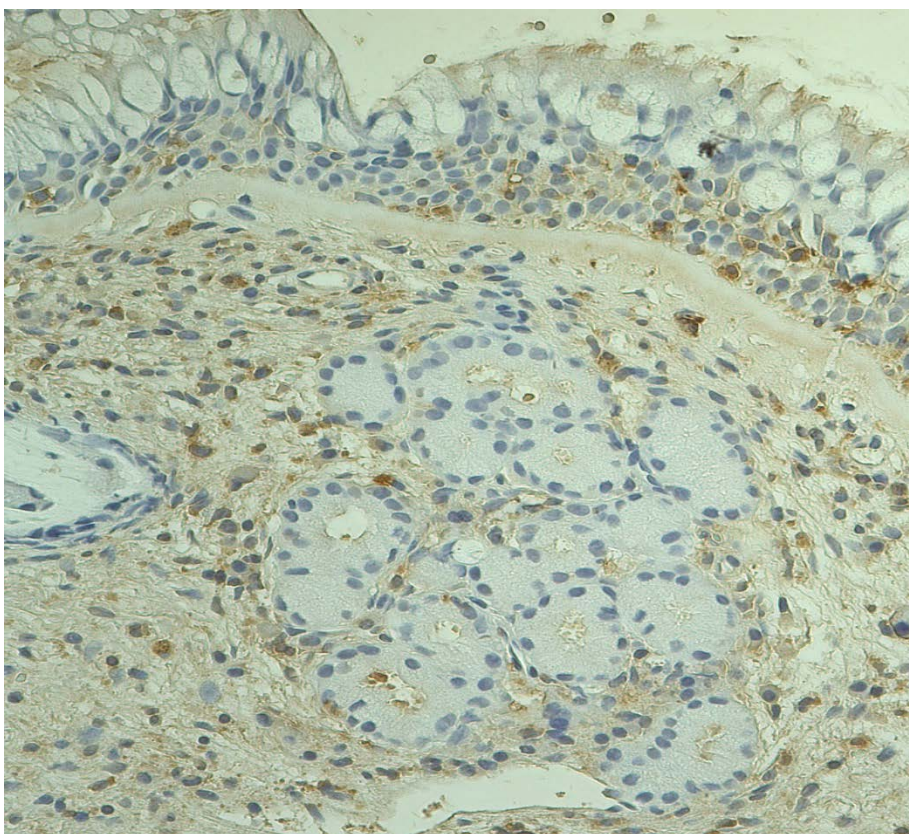
24. mikrofotogrāfija. Kontroles grupas deguna gļotāda, kurā praktiski trūkst CGRP. Ļoti retas (0/+) CGRP saurošas nervu šķiedras redzamas ap zemgļotādas dziedzeriem (bultiņa). Kalcitonīna gēna atbrīvotājpeptīds, $\times 200$



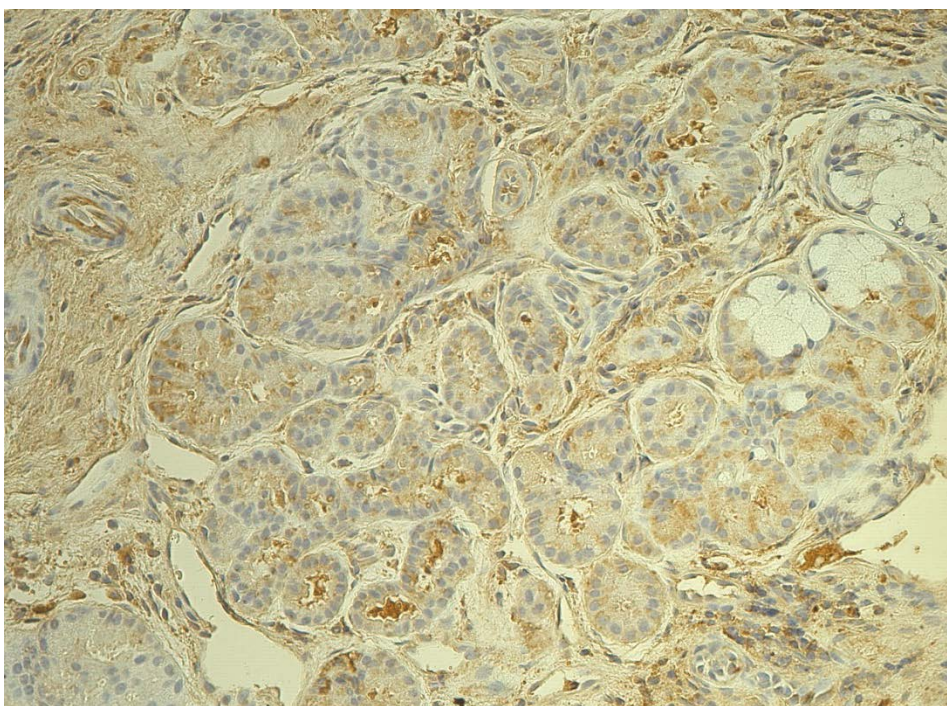
25. mikrofotogrāfija. Pacienta deguna gļotāda, kurā redzams vidēji daudz CGRP nervu šķiedru (++) ap asinsvadiem un dziedzeriem *lamina propria* un atsevišķu nervu šķiedru kūlīšu veidā (bultiņa). Kalcitonīna gēna atbrīvotājpeptīds, $\times 200$



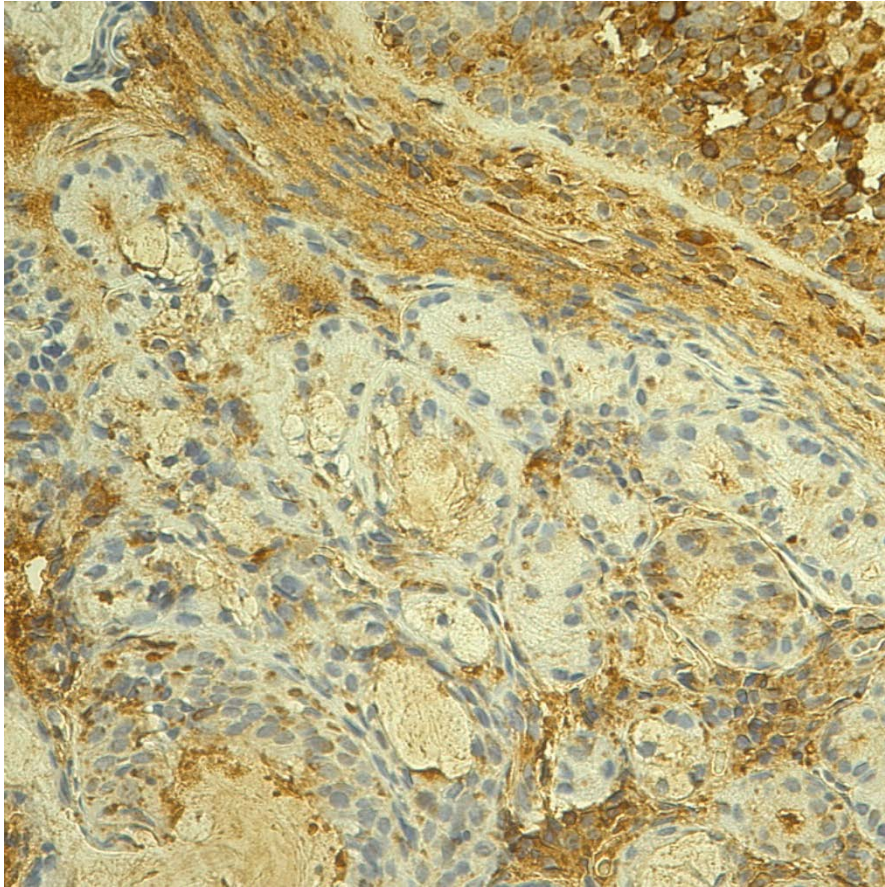
26. mikrofotogrāfija. Kontroles grupas deguna gļotāda, kurā redzams maz (+) kaspāzi saturošu glandulocītu (bultiņa). Kaspāze, $\times 200$



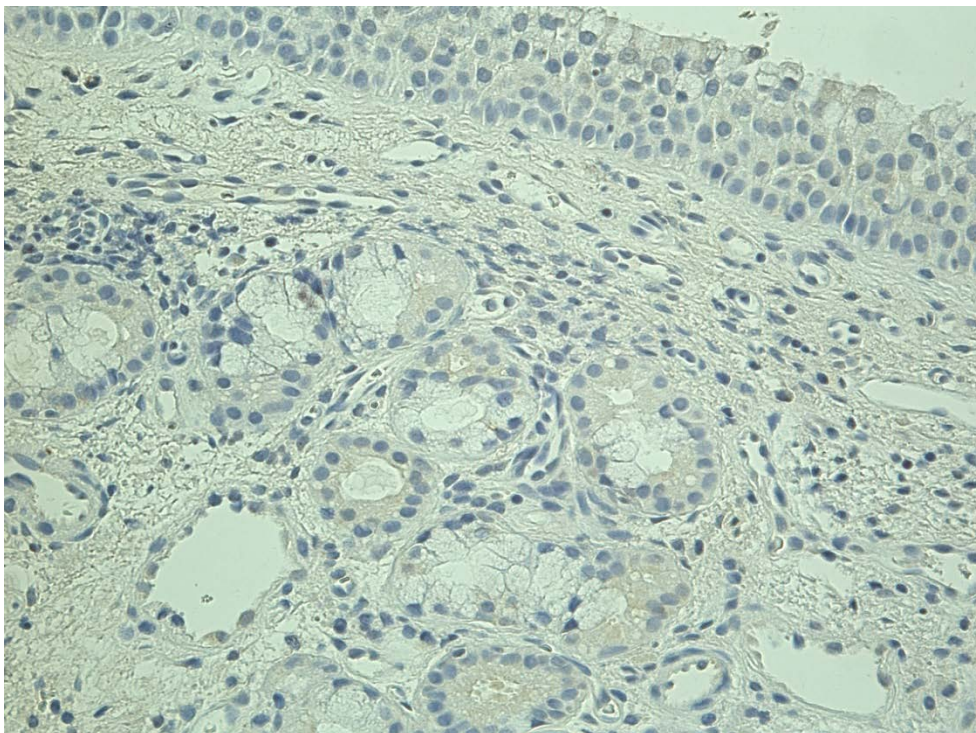
27. mikrofotogrāfija. Kontroles grupas aizdegunes gļotāda, kurā redzams maz līdz vidēji daudz (+/++) kaspāzi saturošu šūnu epitēlijā un saistaudos. Kaspāze, × 200



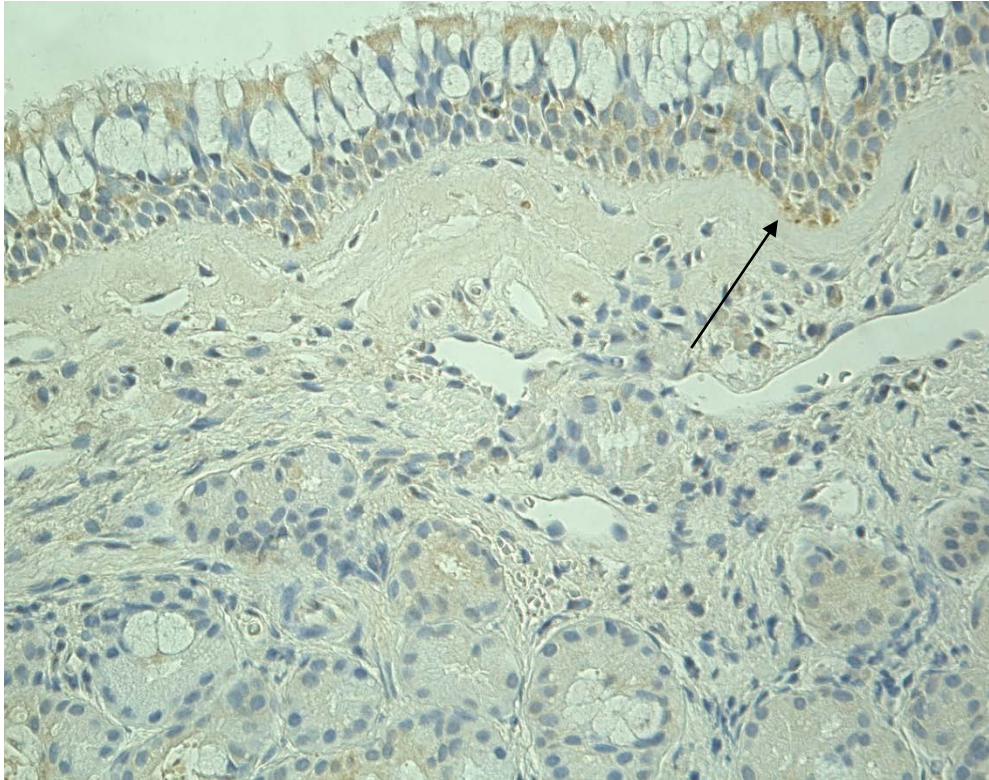
28. Pacienta deguna gļotāda, kurā redzams vidēji daudz līdz daudz (++/+++) kaspāzes imūnpozitīvu šūnu dziedzeros, saistaudos un epitēlijā. Kaspāze, × 200



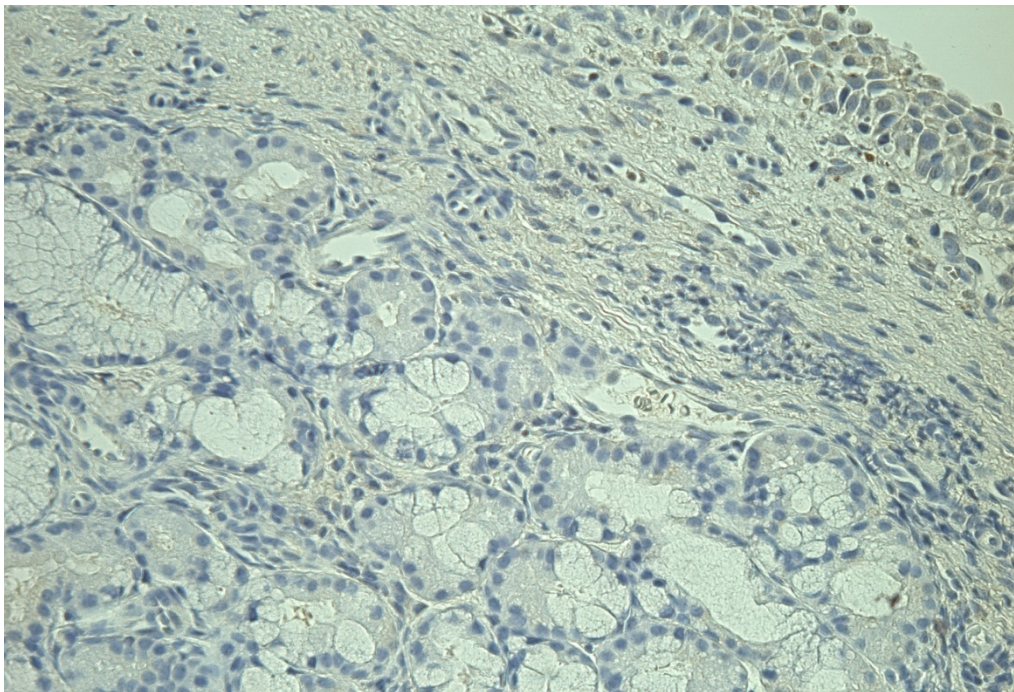
29. mikrofotogrāfija. Pacienta aizdegunes gļotāda, kurā redzams vidēji daudz līdz daudz (++)/+++ kaspāzes imūnpozitīvu šūnu dziedzeros un saistaudos, epitēlijā. Kaspāze, × 200



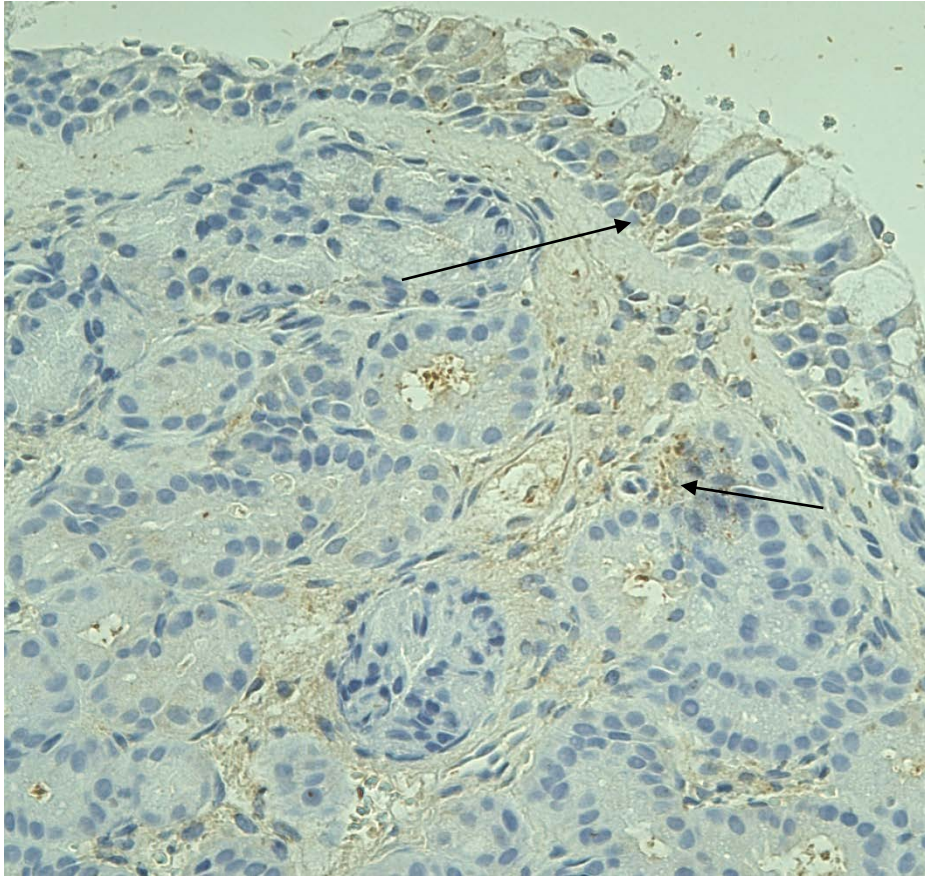
30. mikrofotogrāfija. Kontroles grupas deguna gļotāda bez MMP-2 saturošām struktūrām (0). Matrices metaloproteāze 2 (MMP-2), × 200



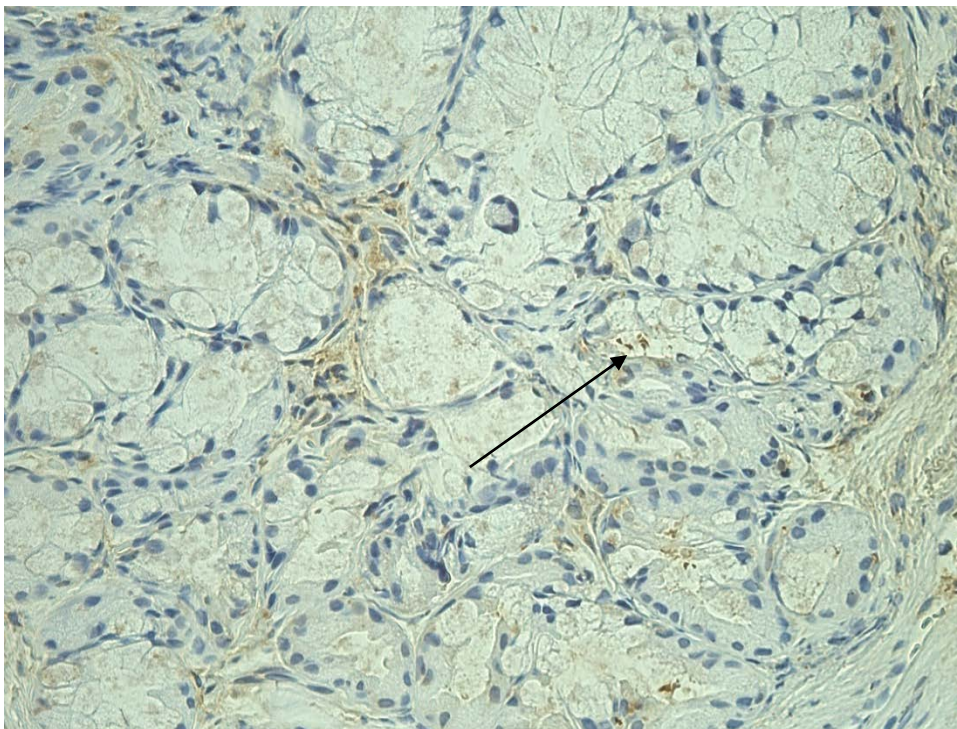
31. mikrofotogrāfija. Pacienta deguna gļotāda, kurā redzams vidēji daudz (++) MMP-2 saturošu šūnu epitēlija bazālajā slānī (bultiņa). Matrices metaloproteāze 2 (MMP-2), × 200



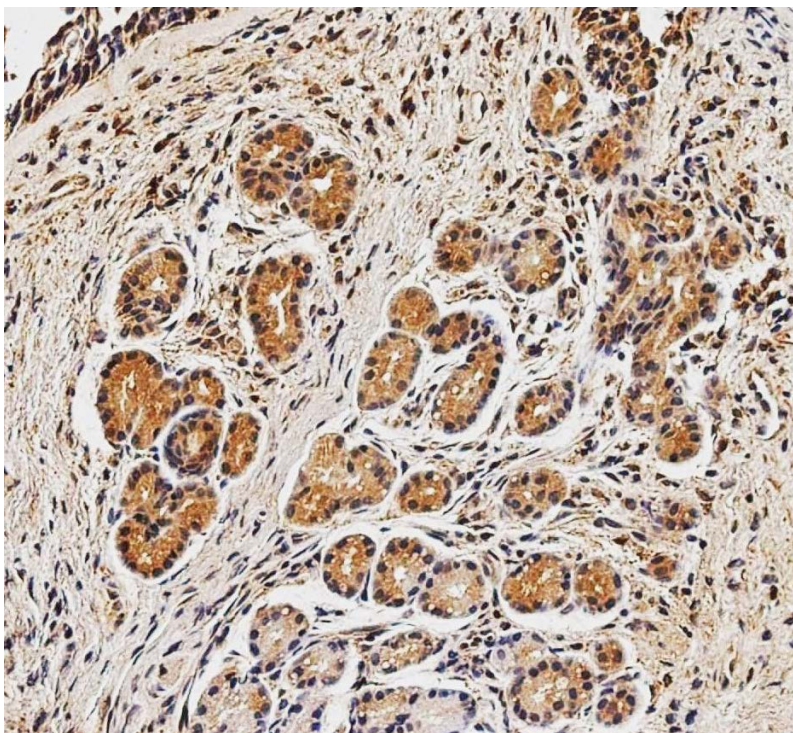
32. mikrofotogrāfija. Pacienta aizdegunes gļotāda, bez MMP-2 saturošām struktūrām (0). Matrices metaloproteāze 2 (MMP-2), × 200



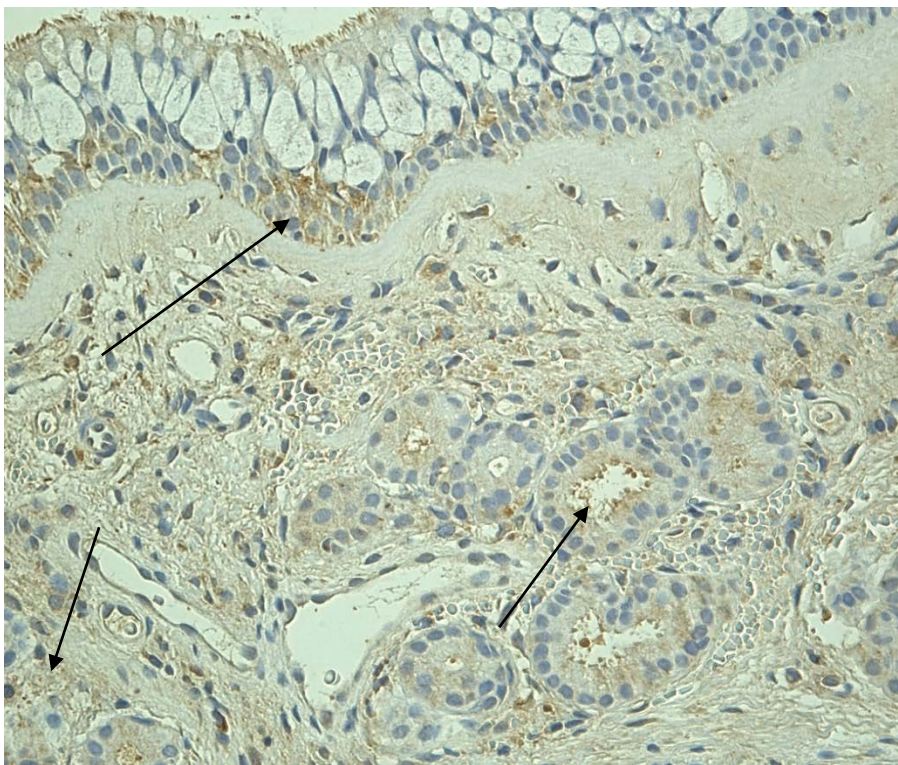
33. mikrofotogrāfija. Kontroles grupas deguna gļotāda, kurā redzams maz līdz vidēji daudz (+/++) vāji kāsošu MMP-9 saturošu šūnu epitēlijā un saistaudos ap gļotu dziedzeriem (bultiņas). Matrices metaloproteāze 9 (MMP-9), $\times 200$



34. mikrofotogrāfija. Kontroles grupas deguna gļotāda, kurā redzams maz (+) MMP-9 saturošu saistaudu šūnu ap zemgļotādas dziedzeriem (bultiņa). Matrices metaloproteāze 9 (MMP-9), $\times 400$

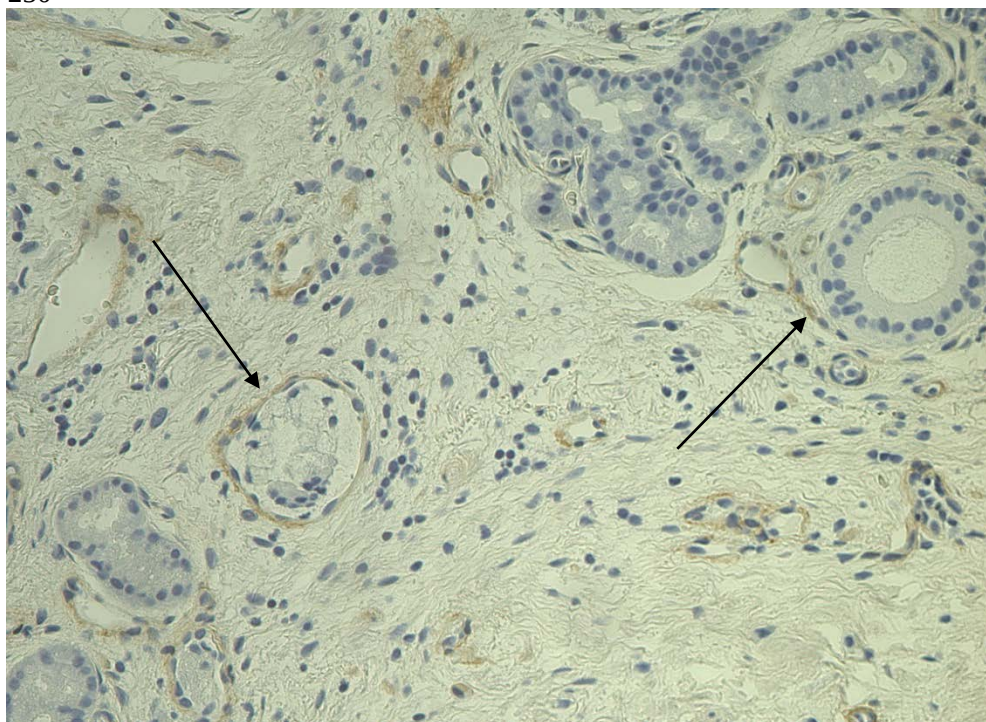


35. mikrofotogrāfija. Pacienta deguna gļotāda, kurā redzams vidēji daudz līdz daudz (++)/+++ MMP-9 saturošu šūnu zemgļotādas dziedzeros un *lamina propria* ap dziedzeriem, kā arī virsmas epitēlijā. Matrices metaloproteāze 9 (MMP-9), × 250

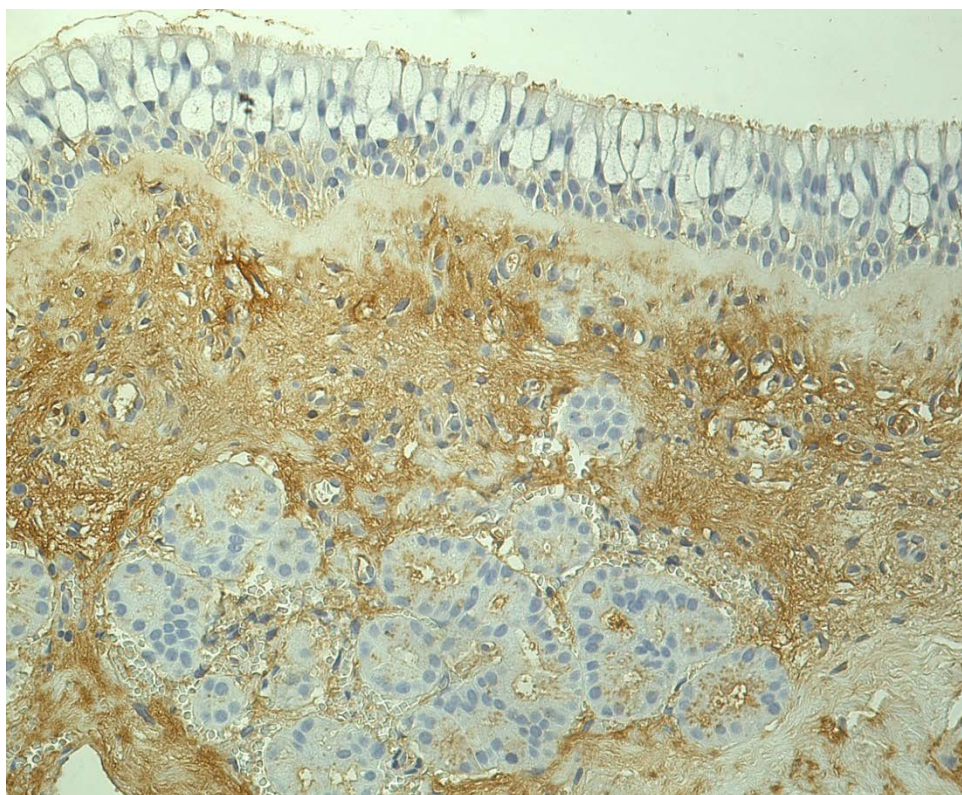


36. mikrofotogrāfija. Pacienta aizdegunes gļotāda, kurā redzams vidēji daudz līdz daudz (++)/+++ vāji krāsotu MMP-9 saturošu šūnu epitēlija bazālajā slānī, zemgļotādas

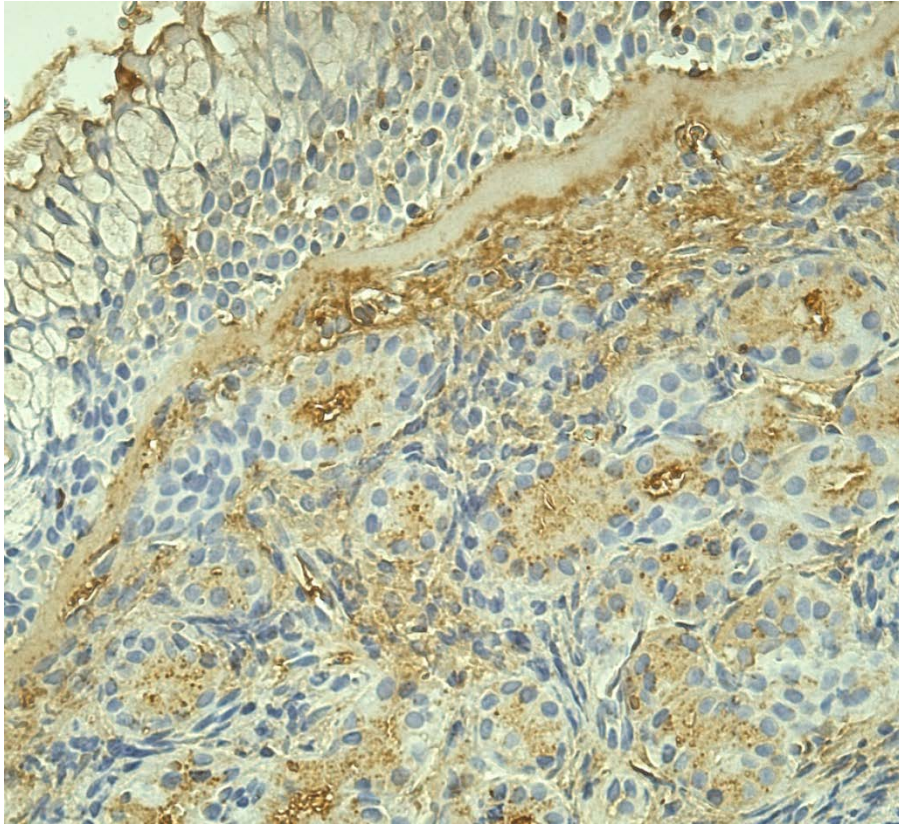
dziedzeros, kā arī *lamina propria* (bultiņas). Matrices metaloproteāze 9 (MMP-9), × 250



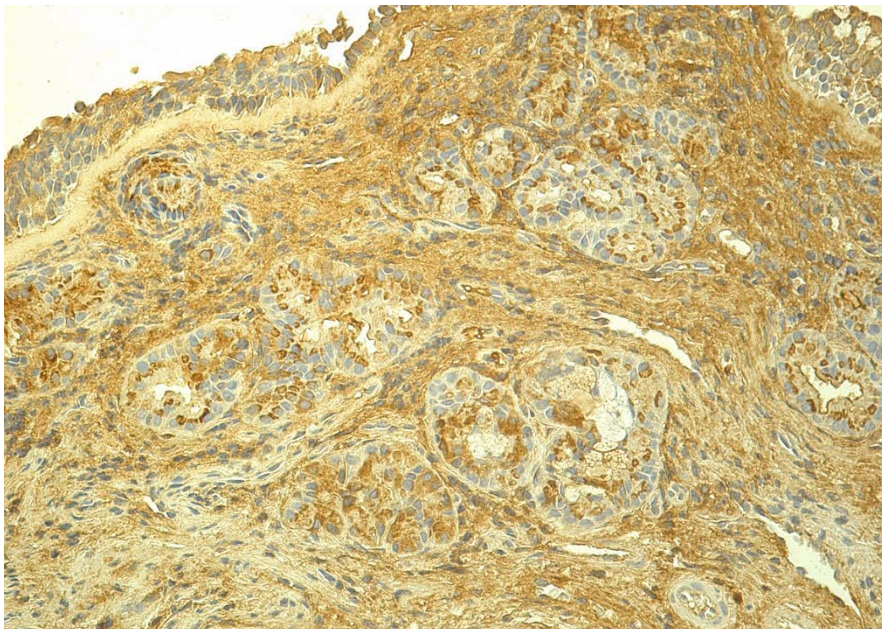
37. mikrofotogrāfija. Pacienta deguna gļotāda, kurā redzams maz (+) kolagēnu IV saturošu vāji krāsotu asinsvadu bazālo membrānu (bultiņas). Kolagēns IV, × 200



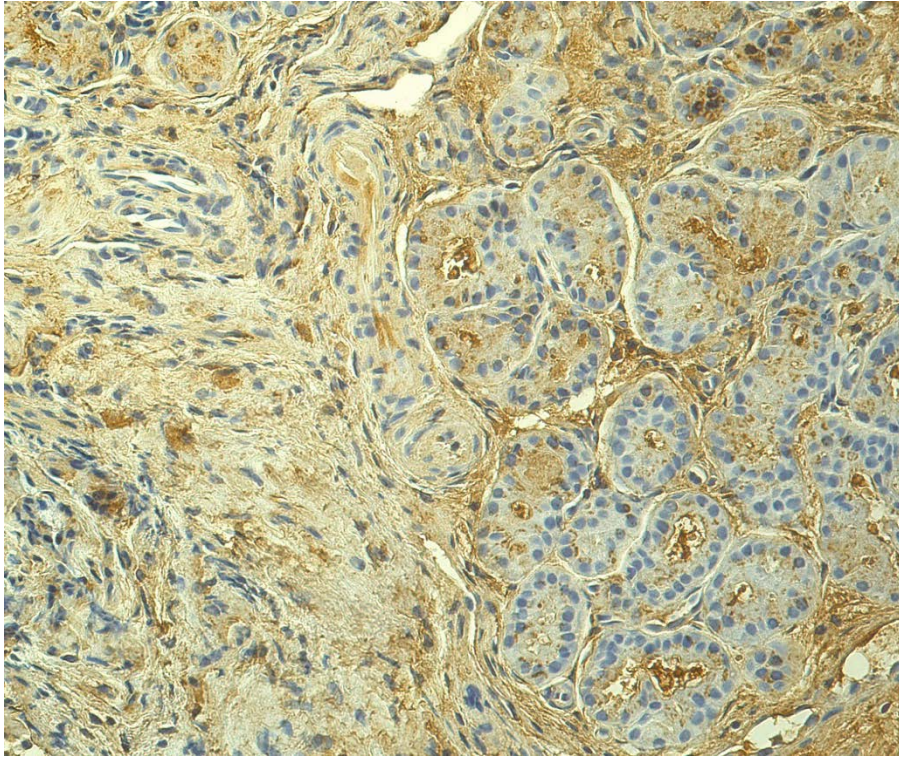
38. mikrofotogrāfija. Kontroles grupas deguna gļotāda, kurā redzams vidēji daudz (+/++) fibronektīnu saturošu saistaudu šķiedru *lamina propria* un ap zemgļotādas dziedzeriem. Fibronektīns, × 200



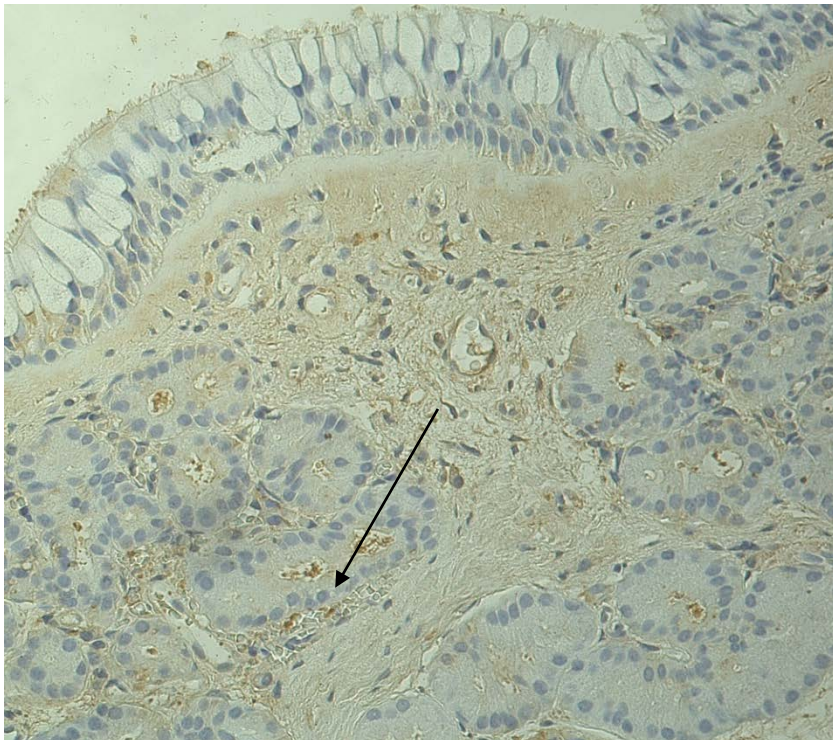
39. mikrofotogrāfija. Kontroles grupas aizdegunes gļotāda, kurā redzams vidēji daudz (++) fibronektīna imūnpozitīvu šķiedru zem bazālās membrānas un ap dziedzeriem. Fibronektīns, × 200



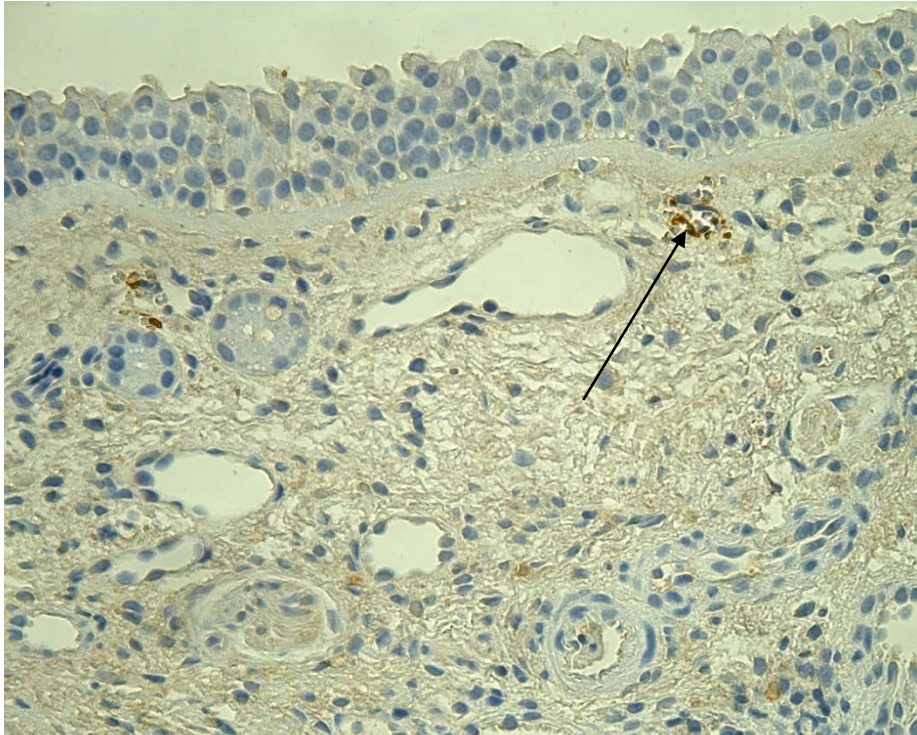
40. mikrofotogrāfija. Pacienta deguna gļotāda, kurā redzams ļoti daudz (++++), imūnpozitīvu saistaudu šķiedru zemgļotādas dziedzeru, asinsvadu sienīņu bazālajās membrānās un *lamina propria*. Fibronektīns, × 200



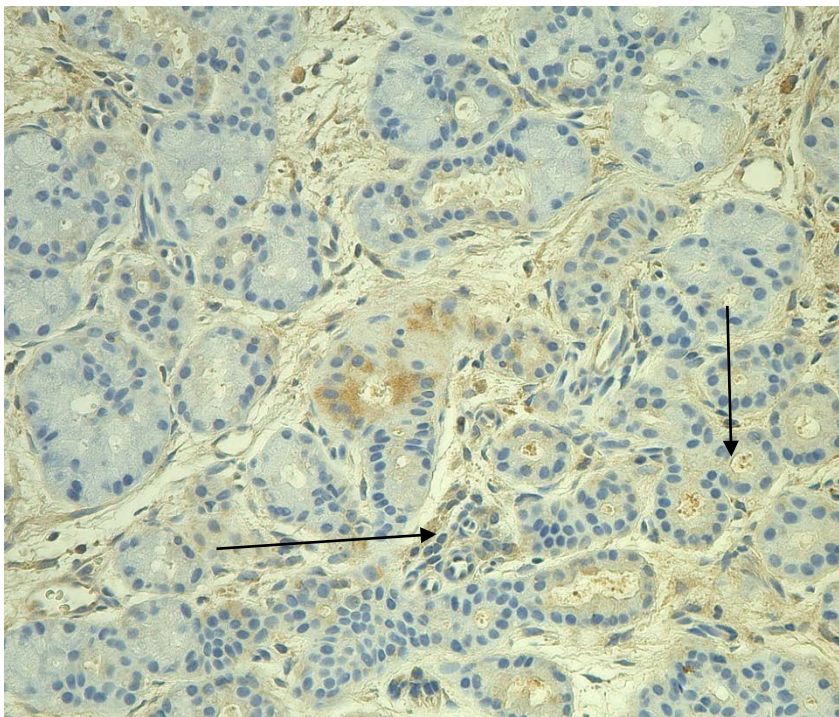
41. mikrofotogrāfija. Pacienta aizdegunes gļotāda, kurā redzams daudz (+++) fibronektīna imūnpozitīvu saistaudu šķiedru zemgļotādā. Fibronektīns, × 200



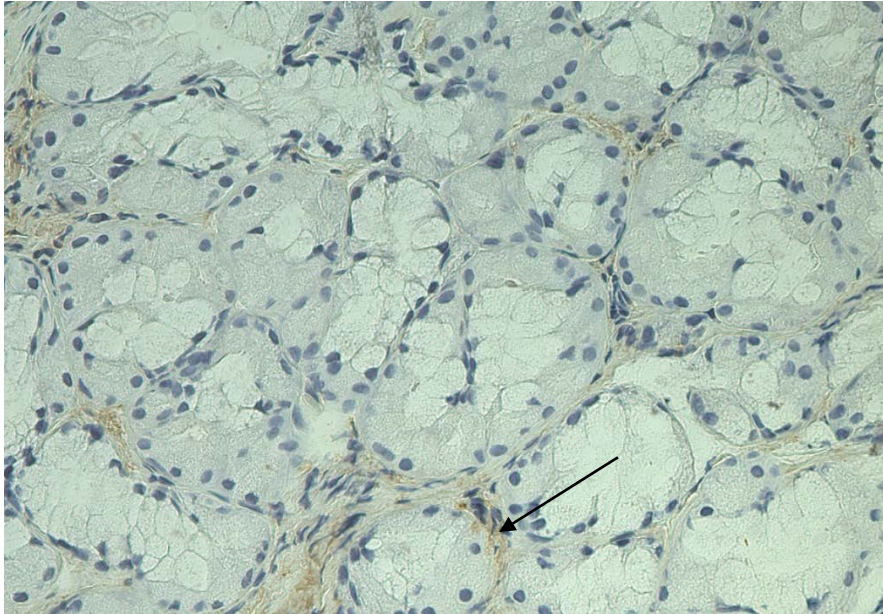
42. mikrofotogrāfija. Kontroles grupas deguna gļotāda, kurā redzams maz IL-10 (+) imūnpozitīvu šūnu zemgļotādas dziedzeros un saistaudos ap tiem (bultiņa). Interleikīns 10 (IL-10), × 200



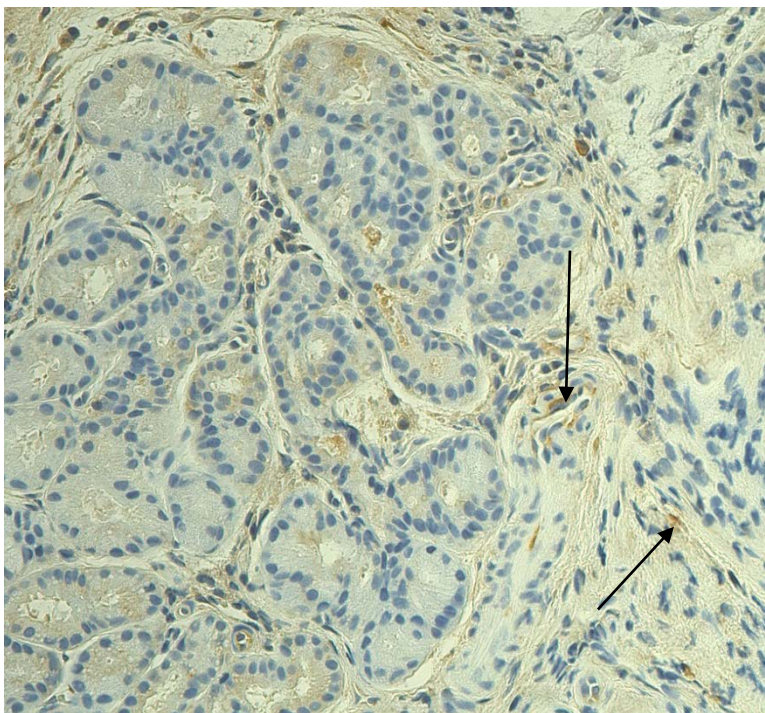
43. mikrofotogrāfija. Pacienta deguna gļotāda, kurā redzams maz (+) Il-10 imūnpozitīvu šūnu zemgļotādas saistaudos (bultiņa). Interleikīns 10 (Il-10), × 250



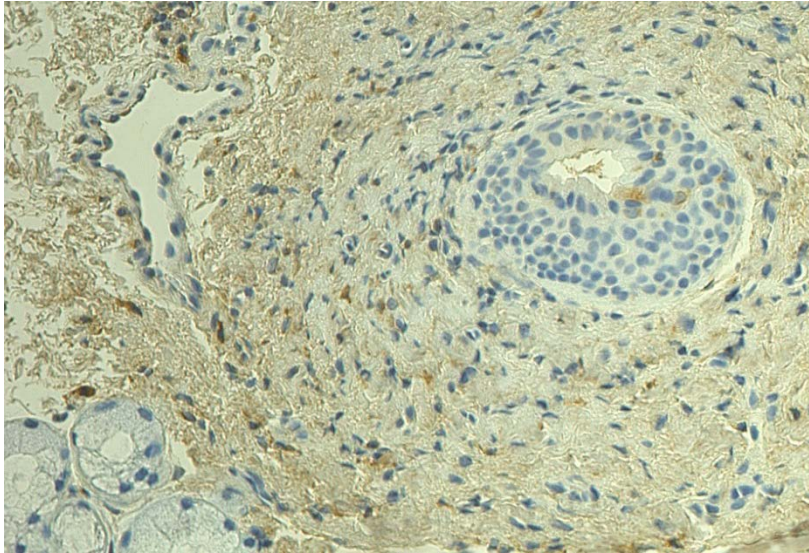
44. mikrofotogrāfija. Pacienta aizdegunes gļotāda, kurā redzams maz Il-10 (+) imūnpozitīvu šūnu saistaudos ap asinsvadiem un dziedzeros (bultiņas). Interleikīns 10 (Il-10), × 200



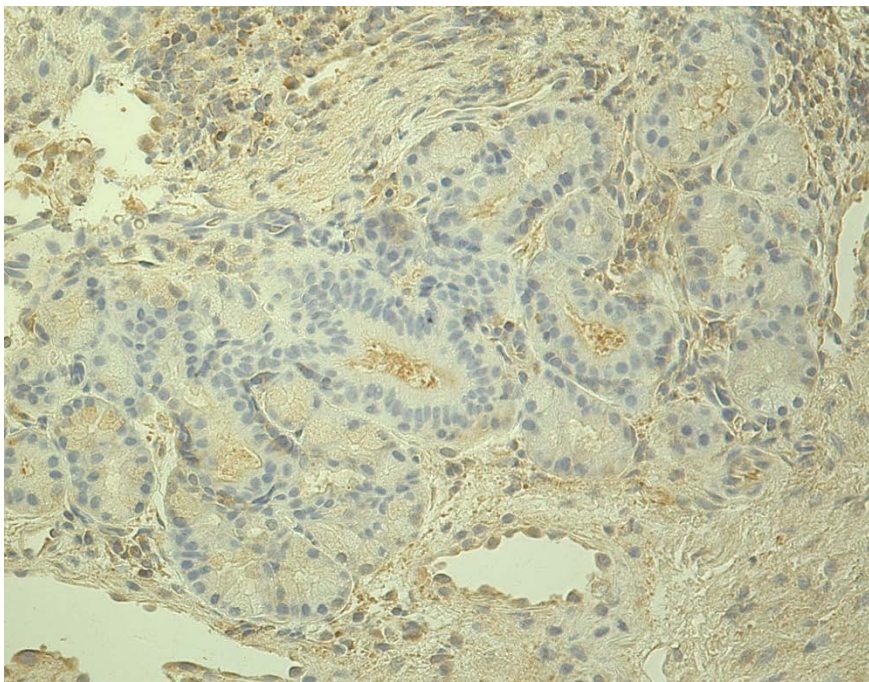
45. mikrofotogrāfija. Kontroles grupas deguna gļotāda, kurā redzamas retas (0/+) Il-6 imūnpozitīvas šūnas saistaudos ap zemgļotādas dziedzeriem un asinsvadiem (bultiņa). Interleikīns 6 (Il-6), × 200



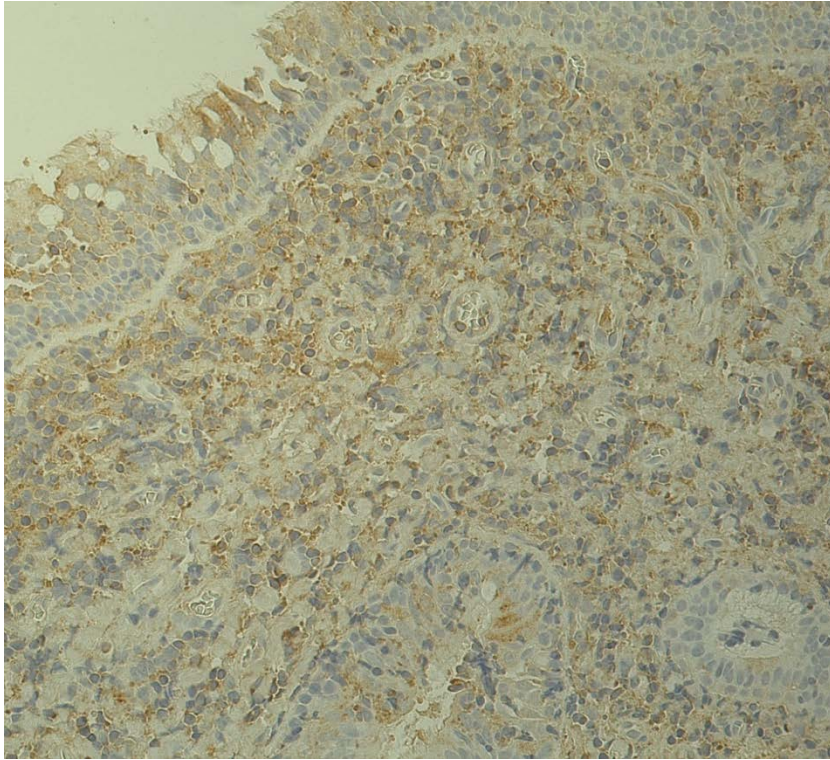
46. mikrofotogrāfija. Pacienta deguna gļotāda, kurā redzams maz (+) Il-6 saturošu šūnu zemgļotādā ap dziedzeriem un asinsvadiem (bultiņas). Interleikīns 6 (Il-6), × 200



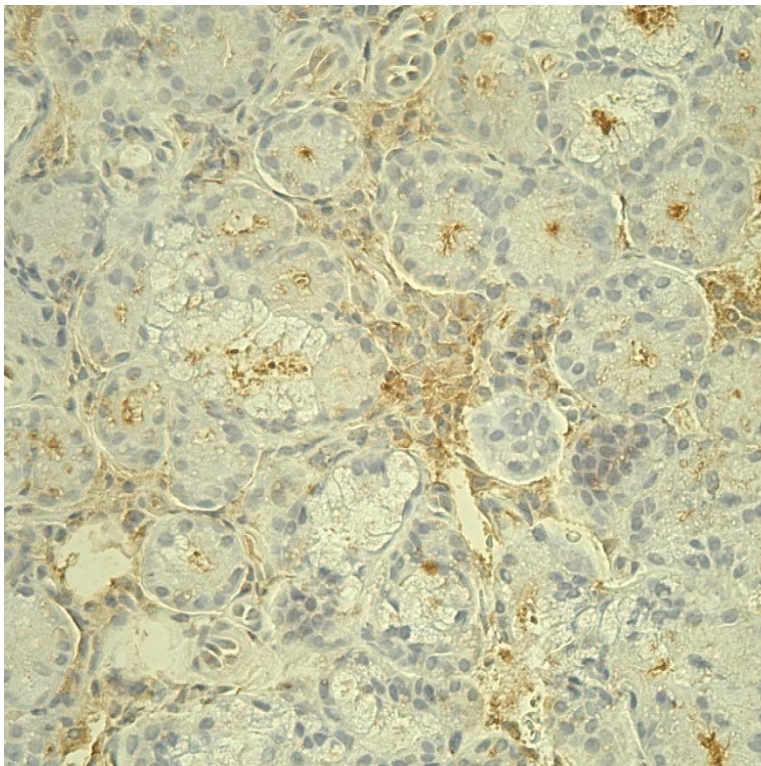
47. mikrofotogrāfija. Pacienta aizdegunes gļotāda, kurā redzams maz (+) imūnpozitīvu šūnu ap dziedzeru izvadu un *lamina propria* saistaudos. Interleikīns 6 (Il-6), × 200



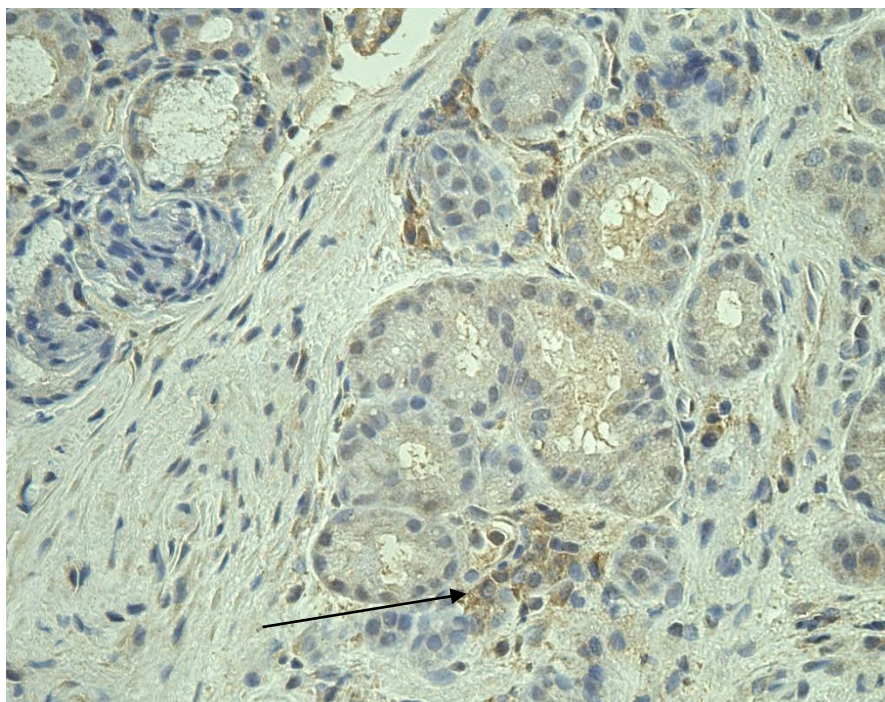
48. mikrofotogrāfija. Pacienta deguna gļotāda, kurā redzams vidēji daudz (++) imūnpozitīvu šūnu ap zemgļotadas dziedzeriem un asinsvadiem. Nukleārais faktors $\kappa\beta$ (NF $\kappa\beta$), × 200



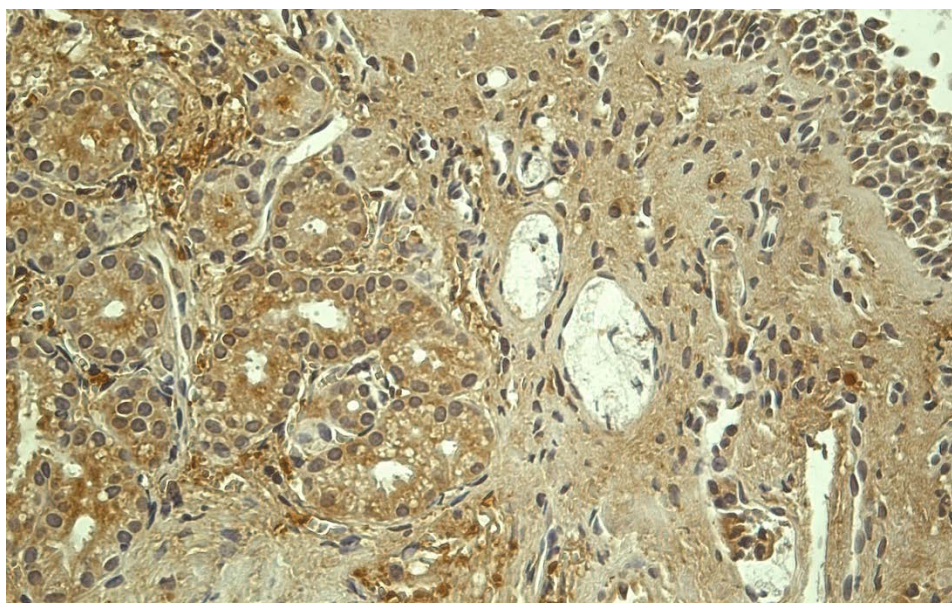
49. mikrofotogrāfija. Pacienta aizdegunes gļotāda, kurā redzams vidēji daudz līdz daudz (++)/+++ NFκb imūnpozitīvu saistaudu šūnu. Nukleārais faktors κβ (NFκβ), × 200



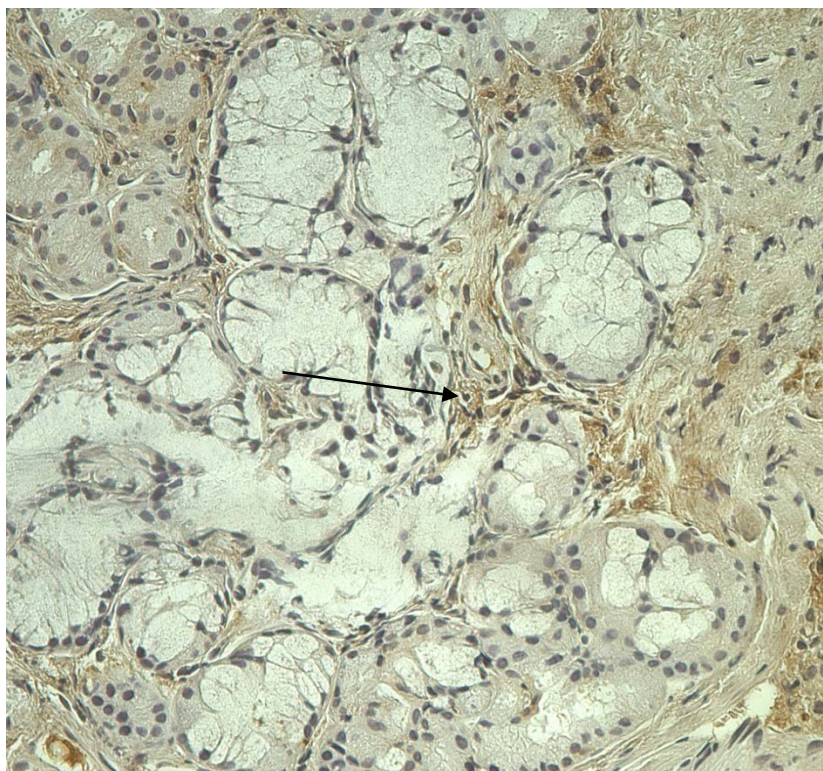
50. mikrofotogrāfija. Pacienta deguna gļotāda, kurā redzams maz līdz vidēji daudz (+/++) TNFα imūnpozitīvu šūnu zemgļotādā un ap zemgļotādas dziedzeriem. Tumora nekrozes faktors α (TNFα), × 200



51. mikrofotogrāfija. Kontroles deguna gļotāda, kurā redzams maz (+) beta defnsīnu saturošu šūnu ap zemgļotādas dziedzeriem (bultiņa). β defensīns, $\times 250$



52. mikrofotogrāfija. Pacienta deguna gļotāda, kurā redzams vidēji daudz līdz daudz (++)/++++) beta defensīnu saturošu šūnu zemgļotādas dziedzeros un *lamina propria*. β defensīns, $\times 250$



53. mikrofotogrāfija. Pacienta aizdegunes gļotāda, kur redzams maz (+) beta defensīnu saturošu šūnu saistaudos ap zemgļotādas dziedzeriem (bultiņa). β defensīns, × 200

2. RSU ĒTIKAS KOMITEJAS ATĻAUJA.

Veidlapa Nr E-9 (2)

RSU ĒTIKAS KOMITEJAS LĒMUMS

Rīga, Dzirciema iela 16, LV-1007
Tel.67409137

Komitejas sastāvs	Kvalifikācija	Nodarbošanās
1. Asoc. prof. Olafs Brūvers	Dr.miss.	teologs
2. Professore Vija Sīle	Dr.phil.	filozofs
3. Docente Santa Purviņa	Dr.med.	farmakologs
4. Asoc. prof. Voldemārs Arnis	Dr.biol.	rehabilitologs
5. Asoc. prof. Egils Korņevs	Dr.habil.med.	stomatologs

Pieteikuma iesniedzējs: Gunta Sumeraga
Otorinolaringoloģijas klīnika

Pētījuma nosaukums: Neurohumorālās intervācijas un neirogēnā iekaisuma lomu deguna un aizdegunes gļotādā pacientiem ar aizdegunes tecēšanas sindromu.

Iesniegšanas datums: 01.07.2010.

Pētījuma protokols:

(X) Pētījuma veids: pētījuma gaitā tiek izveidota pacientu grupa ar aizdegunes tecēšanas sindromu, kuriem veiks deguna gļotādas un aizdegunes biopsiju, kā arī otra grupa bez šīm problēmām. Vēlāk tiek salīdzināti mērījuma dati un analīze.

(X) Pētījuma populācija: katrā grupā 30 pacienti (kopā 60)

(X) Informācija par pētījumu:

(X) Piekrišana dalībai pētījumā:

Citi dokumenti:

P.Stradiņa KUS Mācību un zinātniskā direktora piekrišana

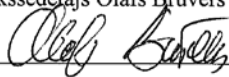
P.Stradiņa KUS Otorinolaringoloģijas klīnikas vadītāja piekrišana

RSU Anatomijas un Antropoloģijas institūta direktores piekrišana

Lēmums: piekrist biomedicīniskajam pētījumam

Komitejas priekšsēdētājs Olafs Brūvers

Paraksts



Tituls: Dr.miss., asoc.prof.



Ētikas komitejas sēdes datums: 02.09.2010.

3. ANKETA PACIENTA DATU UZSKAITEI PĒTĪJUMA IETVAROS

Nr.	Vecums	Dzimums	Sūdzību ilgums	Šobrīd lietotie medikamenti, t.sk topiskie	Iepriekš pielietotā ārstēšana/efekts	Biopsijas veikšanas datums
1.						

4. PIEKRIŠANAS VEIDLAPA DALĪBAI PĒTĪJUMĀ

Es..... (vārds uzvārds), ,piekrītu, ka man tiks paņemts neliels~1-2 mm² audu gabaliņš no deguna un aizdegunes gļotādas (biopsija) lokālās/vispārējās (pasvītrot) anestēzijas laikā. Man ir izskaidrots biopsijas veikšanas process un iespējamie riski. Man ir izskaidrots un es piekrītu, ka audi tiks izmeklēti, nosakot to mikroskopisko struktūru un neuropeptīdu sadalījumu, un iegūtie dati izmantoti pētījumā par neirogēnā iekaisuma un neuropeptīdu nozīmi pacientiem ar aizdegunes tecēšanas sindromu.

Man ir izskaidrots un es zinu, ka drīkstu saņemt informāciju par pētījuma rezultātiem un savu audu izmeklējumu datiem.

Man ir izskaidrots un es zinu, ka drīkstu jebkurā brīdī atsaukt savu dalību pētījumā un saņemt savu deguna un aizdegunes gļotādas audu gabaliņus ieguldītus parafīnā Rīgas Stradiņa universitātes Anatomijas un antropoloģijas institūta Morfoloģijas laboratorijā, turklāt tas nekādā ziņā neietekmēs manu tālāko ārstēšanas procesu un sadarbību ar ārstēšanas procesā iesaistītajiem ārstiem.

Paraksts/atšifrējums/datums

Pētnieka paraksts/atšifrējums