

РОЗДІЛ 1.

АНАЛІЗ МЕТОДІВ ТА ЗАСОБІВ ДОСЛІДЖЕННЯ РЕСПІРАТОРНО-ОЛЬФАКТОРНОЇ ФУНКЦІЇ

1.1 Особливості будови нюхового аналізатора

Нюх відіграє важливу роль в нашій взаємодії з навколишнім середовищем. Нюхова система діє не тільки для виявлення потенційних небезпек у навколишньому середовищі, такі як дим, газ або пил, але і впливає на наше харчування, соціальну поведінку, і загальне самопочуття [36]. Для людини нюх також має важливе значення для поліпшення якості життя. Так останнім часом спостерігається зростання захворювань, пов'язаних з нюховою дисфункцією, як показано на рис. 1.1 [3]. Крім того, багато пацієнтів з нюховою дисфункцією часто скаржаться на хронічні болі, нюхова функція вважається одним з біологічних маркерів, пов'язаних з різними захворюваннями, такими як хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона, розсіяний склероз і пухлини головного мозку.

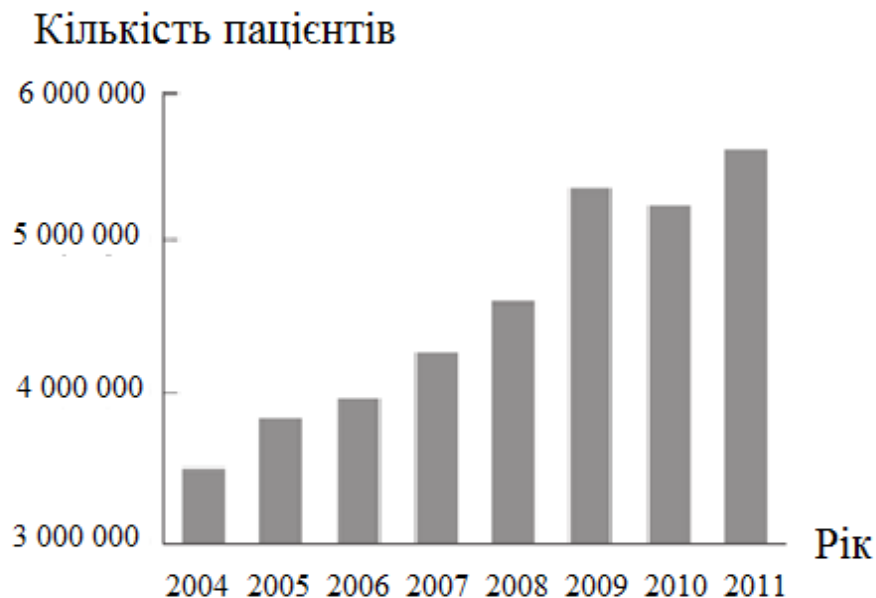


Рисунок 1.1 – Кількість пацієнтів з ольфакторними порушеннями [3]

Будова нюхового аналізатора є складною анатомо-фізіологічною структурою. Порушення нюхової функції може бути як наслідок психічних розладів, так і захворювань, що вражають нервову систему, а також оториноларингологічних захворювань.

Порушення нюху відіграє важливу роль під час діагностики захворювань носа і носової порожнини, а також є індикатором якості лікування та післяопераційного втручання, реабілітації пацієнтів з різними травмами носа. Блокування проходження повітряного потоку з одоривектором у порожнині носа внаслідок різних порушень є дуже складною проблемою сучасної лор-діагностики.

Для загальної клінічної оцінки стану носа інформація про стан нюху, безумовно, необхідна. Адекватним подразником для органа нюху є молекули різноманітних пахучих речовин (одоривектори). Рецептори нюху знаходяться в нюховій області, до якої належать поверхня слизової оболонки порожнини носа вище верхніх носових раковин і протилежна частина перегородки носа (рис. 1.2).

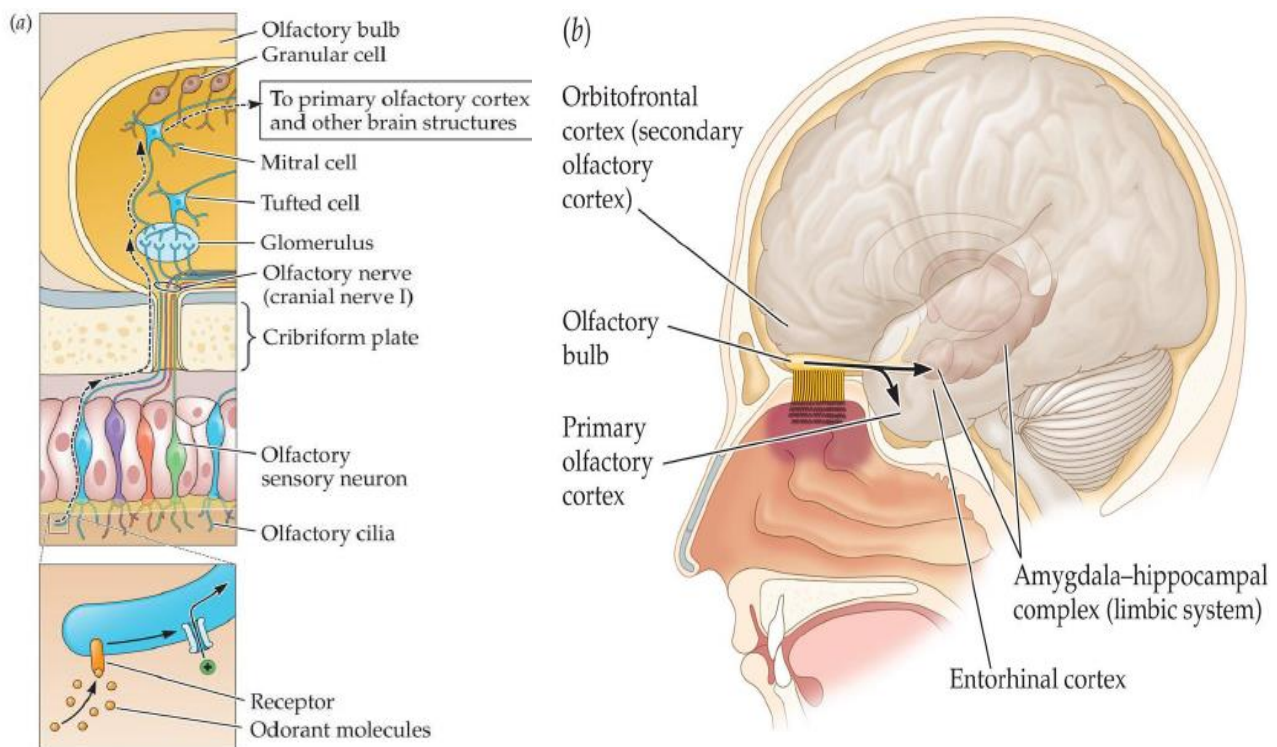


Рисунок 1.2 – Будова нюхового аналізатора [37]

Порушення нюхової функції в широкому сенсі можна умовно розділити на три категорії:

- порушення функціонування зон головного мозку, пов'язаних з обробкою нюхової інформації;
- порушення роботи провідних шляхів (центральна нервова система), тобто блокування сигналів на шляху від нюхових рецепторів до відповідних зон мозку;
- респіраторно-нюхові порушення, блокування попадання одоривекторів на ділянки слизової оболонки носа, що містять нюхові рецептори.

Згідно з морфологічним рівнем, дізосмії (порушення нюхової функції) поділяються на [38]:

- кондуктивні – зумовлені зниженням транспорту пахучих речовин з навколишнього середовища до нюхового епітелію;
- епітеліальні – внаслідок ураження самого нюхового епітелію;
- центральні – викликані порушенням центральних структур нюхового аналізатора (частіше носять перцептивний характер);
- змішані.

Дізосмія підрозділяється також за характером порушень на:

- кількісні (гіперосмія, гіпосмія, аносмія, пресбіосмія), які можна діагностувати за допомогою різних тестів; вони можуть бути одно- і двосторонніми;

– якісні:

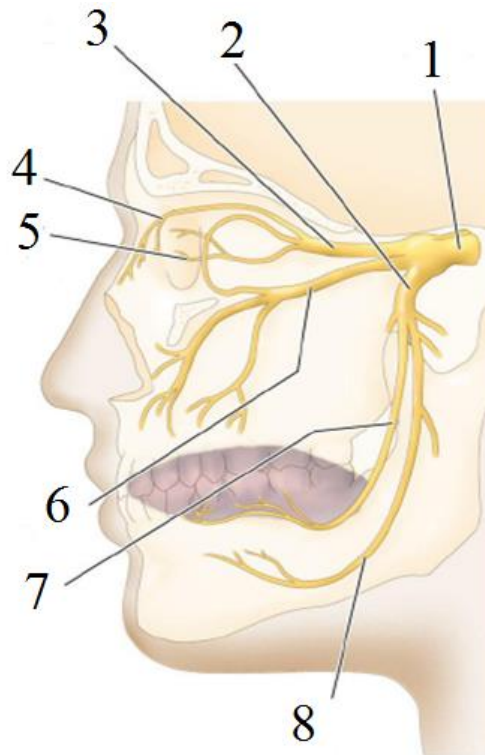
- паросмія (викривлене сприйняття присутніх запахів);
- фантосмія (сприйняття запахів, що відсутні, нюхові галюцинації);
- суб'єктивна какосмія (сприйняття запахів, що відсутні переважно неприємного характеру) і об'єктивна какосмія (при гнильних процесах в порожнині носа, навколоносових пазухах або глотці, іноді приховано протікаючих);
- псевдосмія (спотворення відчуття запаху під впливом сильного афекту при деяких психіатричних захворюваннях);
- нюхова агнозія (неможливість ідентифікувати запахи при нормальних порогах нюху і збереженій здатності до дискримінації між запахами);
- селективна аносмія (неможливість визначати один або кілька споріднених одорантів);
- нюхове несприйняття (підвищена суб'єктивна сприйнятливість запахів при нормальній чутливості).

У клініці велике значення має класифікація дізосмій за етіологічною ознакою. Відповідно до цієї класифікації виділяються:

- синуназальні дізосмії (СНД) (їхньою причиною є захворювання порожнини носа і навколоносових пазух, морфологічно вони належать до кондуктивних, епітеліальних і змішаних дізосмій);
- дізосмії іншої (не риногенної) етіології (поствірусні, посттравматичні, зумовлені неврологічними захворюваннями, токсичні, в т.ч. медикаментозні, вроджені, ідіопатичні та ін. [38].

Як аносмія, так і гіпосмія можуть бути в одних випадках тотальними або повними, а в інших – частковими або парціальними (що належать до частини запахів). В останньому випадку слід з'ясувати, які запахи сприймаються гірше

або зовсім не сприймаються: «квіткові, приємні, ароматичні» – впливають, головним чином, на чутливі закінчення нюхового нерва, або «різкі, гострі, кухонні» – запахи змішаної дії, в сприйнятті яких беруть участь трійчастий (рис. 1.3) і языкоглотковий нерви [39].



1 – трійчастий нерв (черепний нерв V), 2 – зоровий нерв,
3 – нижньощелепний нерв, 4 – гратчастий нерв, 5 – війчасті нерви (рогівка),
6 – верхньощелепний нерв, 7 – язиковий нерв, 8 – нижній альвеолярний нерв

Рисунок 1.3 – Роль трійчастого нерва в сприйнятті запахів [37]

Під час дослідження нюху може бути необхідною консультація пацієнта у різних фахівців – неврологів, нейрохірургів, ендокринологів, психіатрів та ін. Зокрема, це стосується ситуацій, коли пацієнт з явним порушенням сприйняття запахів не має переконливих клінічних ознак захворювання носа і навколоносових пазух [32].

У 1991 році Аксель і Бак виявили сімейство приблизно з 1000 генів (Лауреати Нобелівської премії в області медицини і фізіології 2004 року), які кодують еквівалентне число нюхових рецепторів, що відповідає найбільшому сімейству генів у геномі ссавців, і це виділяє їхню важливу роль у фізіології. Практично у всіх ссавців більшість з цих генів є функціональними, але в приматів кількість функціональних генів зменшується, а в організмі людини становить усього лише близько 350.

Аксель і Бак виявили, що кожному нюховому нейрону рецептора відповідає тільки один тип одоранту і кожен рецептор спеціалізується на невеликій кількості запахів. Отже, заданий одорант зв'язуватиметься тільки з певним типом рецептора [36].

Останні фундаментальні дослідження фізіологічних механізмів нюху показали, що процес нюхової рецепції відбувається таким чином:

- 1) нюхова реакція виникає в результаті розчинення молекул пахучої речовини у водно-жировому середовищі мембрани, що покриває нюхові рецептори;
- 2) кожна речовина, відповідно до теорії матриць, збуджує переважно ті нервові закінчення, до яких воно найбільш близьке за значенням своїх фізико-хімічних властивостей, тобто молекула запаху як би карбується у свій тип матриці нюхового рецептора (рис. 1.4);
- 3) активатором формування запаху є носовий слиз;
- 4) характеристика запаху залежить від його адсорбційних властивостей;
- 5) нюхове відчуття у якісному сенсі є результатом підсумовування реакції подразнення рецепторів нюхового і трійчастого нервів, рецептори яких розташовані по всій поверхні слизової оболонки носа.

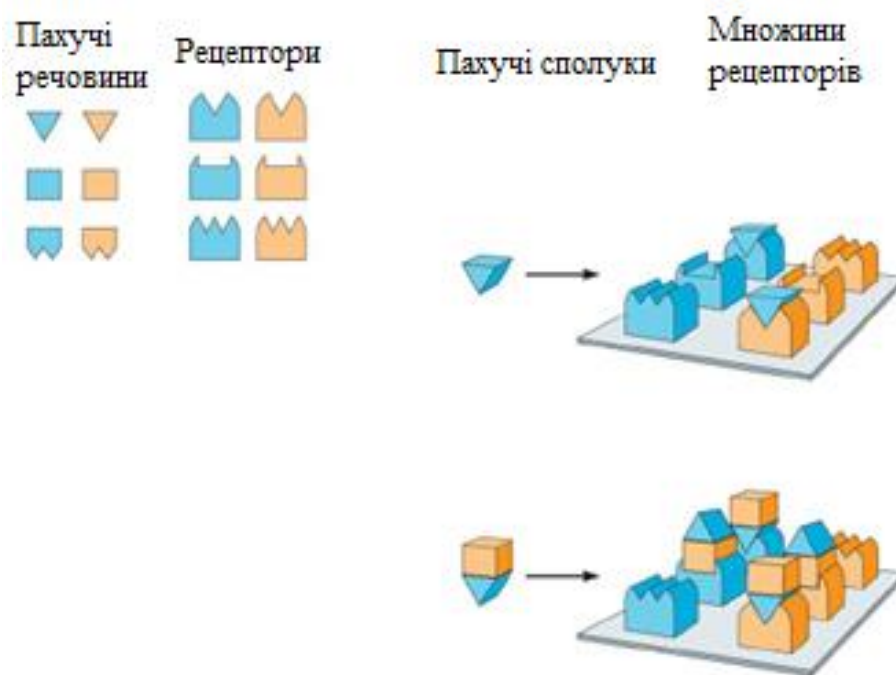


Рисунок 1.4 – Зв'язування одорант-рецептор [37]

Слизова оболонка дихальної області вистелена миготливим епітелієм, рухи війок якого «проганяють» з порожнини носа слиз і занурені у неї пилинки, які потрапляють з повітрям. Коливальні рухи війок спрямовані не у бік ніздрів,

а до носоглотки, звідки оповиті слизом пилинки або потрапляють у стравохід, або просто відкашлюються [3].

Ретельне вивчення нюхової функції дозволяє визначати критерій для проведення локальної діагностики ураження різних ланок цього аналізатора.

На думку дослідників Woo Seop Kim, Dong Pyo Jang, In Young Kim методи оцінки нюхової функції в основному діляться на електрофізіологічні і психофізичні методи.

Електрофізіологічні тести оцінюють нюхову функцію на основі об'єктивних вимірювань, таких як реєстрація і обробка біосигналів, а також медична візуалізація [40].

Також відома класифікація методів і засобів дослідження нюхового аналізатора, яка включає такі пункти [38]:

I. Ринологічні методи.

II. Ольфактометричні методи (орто- і ретроназальні, порогові і надпорогові, одно- і двосторонні):

а) суб'єктивні (психофізичні) – тести ортоназального нюху (скринінг-тести, розширені психофізичні тести), тести ретроназального нюху;

б) об'єктивні (електрофізичні).

III. Морфологічні методи.

IV. Додаткові (візуалізаційні) методи.

V. Інші методи (стандартизоване анкетування для діагностики якісних дізосмій і вимірювання якості життя, пов'язаної з втратою нюху).

Велика кількість методів і засобів дослідження респіраторно-ольфакторної функції зумовлене складною будовою нюхового аналізатора людини. Ретельне дослідження нюхової функції може бути інструментом для ранньої діагностики різних захворювань, пов'язаних з ЦНС, мозковою діяльністю (хвороба Паркінсона, Альцгеймера, шизофренія та ін.), так і оториноларингологічні захворювання. Ефективність ринохірургічного втручання також може бути підтверджена за допомогою оцінки ступеня порушення нюху.

1.2 Аналіз методів дослідження респіраторно-ольфакторної функції

Для загальної клінічної оцінки стану носа інформація про стан нюху є необхідною складовою. Адекватним подразником для органа нюху є молекули різних пахучих речовин (одоривектори) [9–10, 41]. На сьогоднішній день в клінічній практиці існує велика кількість різних методів дослідження нюхового аналізатора. Серед них найпопулярнішими можна назвати такі методи.

Нюховий ідентифікаційний тест університету Пенсільванії (University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT)) містить сорок різних запахів, які виділяються під час дряпання графітовим олівцем панелі з мікрокапсулами, що містять одоривектори (рис. 1.5).

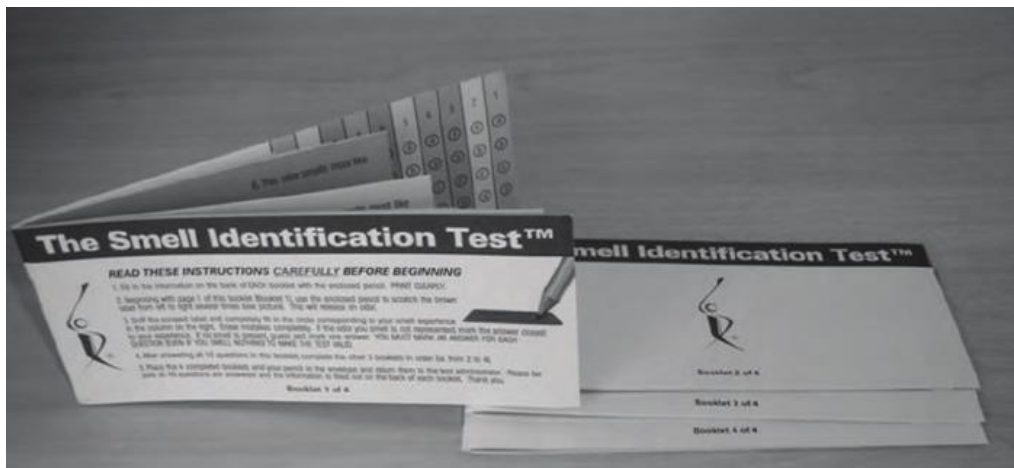


Рисунок 1.5 – Нюховий ідентифікаційний тест університету Пенсільванії [42]

Для кожного з сорока запахів, учасники повинні вибрати одну відповідь з чотирьох можливих варіантів; тільки один є правильним. Буклети, що містять запахи, надаються в запечатаних конвертах (їх чотири) з олівцем, кожен містить десять запахів. Говорячи про цей тест, іноді мають на увазі американський культурний нахил. Однак існують різні версії даного тестування, такі як англійська, китайська, французька, німецька, італійська, корейська й іспанська версії UPSIT тесту. Час дослідження – 15 хвилин. Країна – США [42].

Нюховий тест з використанням дискет застосовується з використанням восьми різних ароматних дискет (кава, ваніль, дим, персик, ананас, троянда, кокосовий горіх, оцет). Ці дискети (5х6 см) широко використовуються у парфумерії і ароматній промисловості як аплікатори для ароматів у надпороговій концентрації. Тест був розроблений як потрійний примусовий тест множинного вибору, в результаті чого оцінка може коливатися від 0 до 8 правильних відповідей. Відповіді потрібно давати у письмовому вигляді в спеціальному буклеті з питаннями. Час дослідження – 5 хвилин. Країна – Швейцарія [43].

Нюховий тест Барселони спрямований для клінічного використання іспанським населенням і для країн Середземномор'я. Використовується двадцять чотири запахи, двадцять з них для оцінки роботи 1-го черепного нерва і 4 неприємні запахи (оцет, формалін, гірчиця, аміак) для 5-го черепного нерва.

Одоривектори знаходяться у герметичних контейнерах у напівтвердому стані. Час дослідження – 20 хвилин. Країна – Іспанія [44].

Сніффінг Стікс-тест (Sniffing sticks test). На першому етапі для визначення порогу нюху використовується *n*-бутанол (рис. 1.6) у 16 розчинах (апельсин, шкіра, кориця, м'ята, банан, лимон, лакриця, скипидар, часник, кава, яблуко, гвоздика, ананас, троянда, аніс, риба).



Рисунок 1.6 – Застосування методу Сніффінг Стікс-тест [46]

В ході оцінки здатності розрізняти запахи використовуються триплети пахучих речовин у надпороговому розведенні, при цьому пацієнту пропонують вибрати, який запах відрізняється від двох інших [45]. Час дослідження – 25 хвилин. Країна – США, Німеччина.

Спосіб оцінки нюхової активності людини включає в себе визначення нюхової функції за результатами суб'єктивної оцінки пахучих речовин у надпороговому розведенні. В обстежуваного проводять реєстрацію фонових потенціалів головного мозку в розслабленому стані напівлежачи з закритими очима через 40 секунд після початку реєстрації фонових потенціалів головного мозку. За допомогою інгалятора Махольда подають запаховий стимул ефірного масла лаванди в концентрації 1:100 протягом 3 секунд і в наступні 70 секунд реєструють щільність спектральної потужності тета і альфа ритмів у фронтальній і скроневій областях кори головного мозку, а зміни нюхової активності визначають за формулою:

$$Ha = \frac{T_{\theta} + F_{\theta}}{T_{\alpha} + F_{\alpha}},$$

де *Ha* – нюхова активність, у.о.;

T_{θ} – середнє значення щільності спектральної потужності тета-ритму в скроневій області, мкВ²/Гц;

F_{θ} – середнє значення щільності спектральної потужності тета-ритму у фронтальній області, мкВ²/Гц;

T_{α} – середнє значення щільності спектральної потужності альфа-ритму в скроневій області, мкВ²/Гц;

F_{α} – середнє значення щільності спектральної потужності альфа-ритму у фронтальній області, мкВ²/Гц, причому у разі величини нюхової активності, що дорівнює 0,7 у.о. і більше, нюхова функція знаходиться в нормі, а у разі величини, що дорівнює 0,6 і менше, говорять про порушення нюхової функції, а саме, гіпосмії [46].

На основі суб'єктивних відчуттів і розпізнавання запахів побудований **метод порогової ольфактометрії**. Суть цього методу полягає у використанні трьох ольфактивних речовин: настоянки валеріани, оцтової кислоти і нашатирного спирту. Розчин готують з інтервалом концентрацій ольфактивних речовин у 2–2,5 рази (табл. 1.1).

Таблиця 1.1 – Загальна схема кількісно-якісного дослідження ольфактивної чутливості

Ольфактивні речовини і послідовність їхнього використання	Кількість розчину	Концентрації ольфактивних речовин, %	Час обстеження, сек
Настоянка валеріани	8	0,005; 0,01; 0,025; 0,05; 0,1; 0,25; 0,5; 1	10–20
Оцтова кислота	8	0,005; 0,01; 0,025; 0,05; 0,1; 0,25; 0,5; 1	10–20
Нашатирний спирт	11	0,0005; 0,001; 0,0025; 0,005; 0,01; 0,025; 0,05; 0,1; 0,25; 0,5; 1	10–20

Кожен з приготованих розчинів поміщають в скляний флакон з дроту ємністю 100 мл з площею поперечного перерізу шийки 0,64 см²; дослідження нюху проводять за температури приміщення і розчинів 18–22°C в такій послідовності: настоянка валеріани, оцтова кислота, нашатирний спирт [47].

На особливу увагу заслуговують ретроназальні методи дослідження нюхової функції. Пахучі речовини потрапляють у порожнину носа ретроназальним шляхом (через носову частину глотки і хоани), в основному під час їжі та пиття (рис. 1.7).

Ортоназальні ольфакторні тести Ретроназальні ольфакторні тести

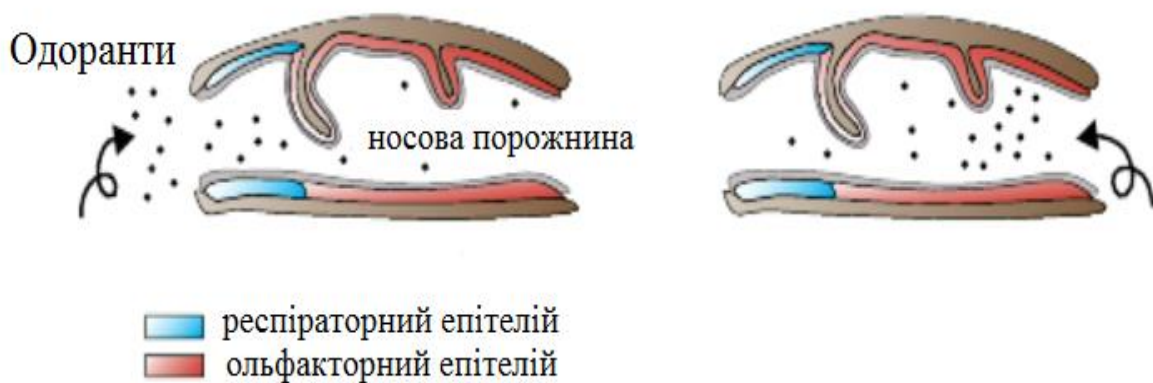


Рисунок 1.7 – Сагітальна проекція носової порожнини
(ліворуч – передня частина, праворуч – задня частина) [48]

Під час проведення ретроназального ідентифікаційного тесту «Rhinotest» порожнина рота пацієнта по черзі зрошується вісьмома різними пахучими речовинами [38]. При цьому обстежуваний повинен дати кожному запаху одну з таких якостей: квітковий, фруктовий, смолистий, пряний, різкий, огидний. Даний тест може застосовуватися багаторазово, в т.ч. без участі лікаря, та має тривалий термін зберігання.

Ін'єкція просультіаміна. Даний тест, розроблений в Японії, передбачає внутрішньовенне введення пахучих речовин, наприклад, просультіаміна, що виділяються потім через легені [38, 48]. Після ін'єкції реєструються час та інтенсивність запаху, що сприймається (в даному випадку – аромат часнику).

«Тест смакових порошків» («Tastepulvertest») – стандартизований психофізичний тест, у якому використовуються 20 так званих «Смакових порошків» з різних харчових продуктів та спецій (наприклад, кориця). Порошок розпорошується на язик хворого, який повинен охарактеризувати його, вибираючи з 4 можливих варіантів [38]. Тест досить легкий у використанні та може застосовуватися пацієнтом самостійно.

Загальним недоліком цих тестових систем, що обмежує їхнє застосування, є те, що часто запахи, які використовуються для ідентифікації в одній країні, не знайомі жителям іншої країни. Отже, результати тестування нюхової функції не можуть бути чітко формалізованими.

1.3 Аналіз засобів дослідження респіраторно-ольфакторної функції

Для підвищення об'єктивності досліджень нюху застосовують спеціальне обладнання, за допомогою якого намагаються мінімізувати викривлення даних, наприклад, вивітрювання одоранту.

В Японії під час дослідження нюху широко застосовується так званий **нюховий дисплей** [49], заснований на методі, що використовується в струменевому принтері (рис. 1.8). Струмінь розбивається на краплі через невеликі отвори в резервуарі для чорнил. У дисплеї можна встановлювати насадку для розбризкування одоранту. Ця насадка може містити три невеликих резервуари і один великий (4 види ароматів).

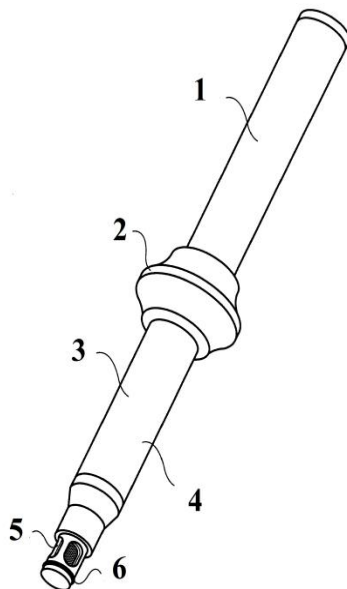


Рисунок 1.8 – Нюховий дисплей [49]

Таким чином, імпульсний викид заданого запаху здатний звести до мінімуму вивітрювання одоранту. Алгоритм вимірювання використовує двійковий пошук. Отже, можна виміряти значення порога визначення в цілому при 192 рівнях порівняння за допомогою зміни кількості одночасних впорскувань і часу впрыску. Тобто результат вимірювання є кількісною оцінкою порога визначення.

За необхідності експрес-оцінки застосовують портативні прилади, такі як **ручний нюховий тестер** [50], який є порожнистим подовженим корпусом з отвором на передньому кінці. Камера одоранту, розташована всередині корпусу,

переміщається у вісьовому напрямку і може приймати два положення – переднє і заднє (рис. 1.9).



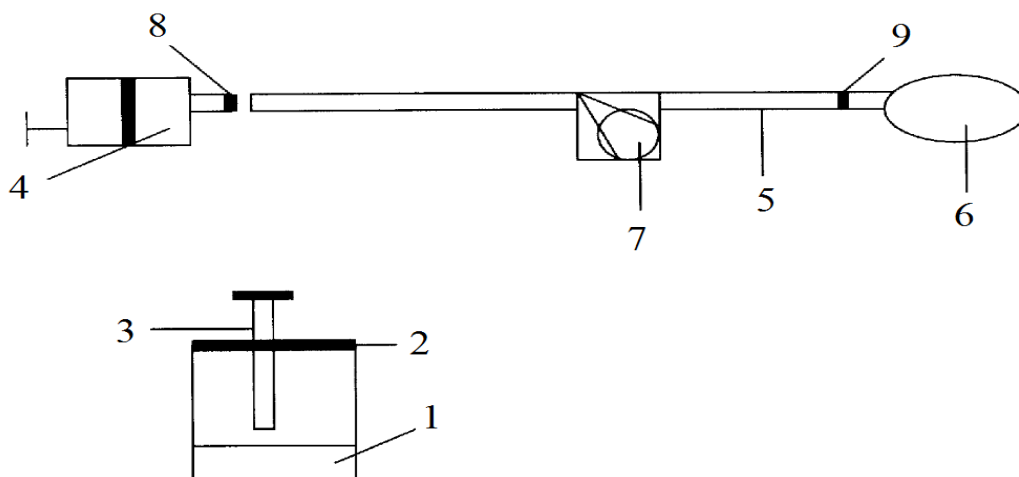
1 – задня частина, 2 – муфта, 3 – передня частина, 4 – порожнистий корпус,
5 – множина отворів, 6 – ущільнююче кільце

Рисунок 1.9 – Зовнішній вигляд ручного нюхового тестеру [50]

Фітіль пролягає від камери для одоранту вперед в сопло, виконане на передньому кінці камери. Кріплення для великого пальця, розташоване зовні корпусу, дозволяє переміщати камеру і сопло в напрямку прямо. Передній кінець гніту висувається назовні через отвір під час переміщення вперед, так що пацієнт може вдихнути пари одоранту. Ущільнювальні кільця закривають форсунку зовні, коли вона знаходиться в задньому положенні, щоб запобігти вивітрювання одоранту [50].

Так само дуже популярними є прилади для вивчення нюху (ольфактометри), побудовані за принципом вдування запаху в порожнину носа. Наприклад, **ольфактометр** [51] шляхом прямої подачі пахучої речовини безпосередньо з ін'єктора через газопровідну трубку в оливу для носа, дозволяє досягти максимальної концентрації порогових об'ємів компонента і при цьому підтримувати постійну концентрацію одоранту (рис. 1.10).

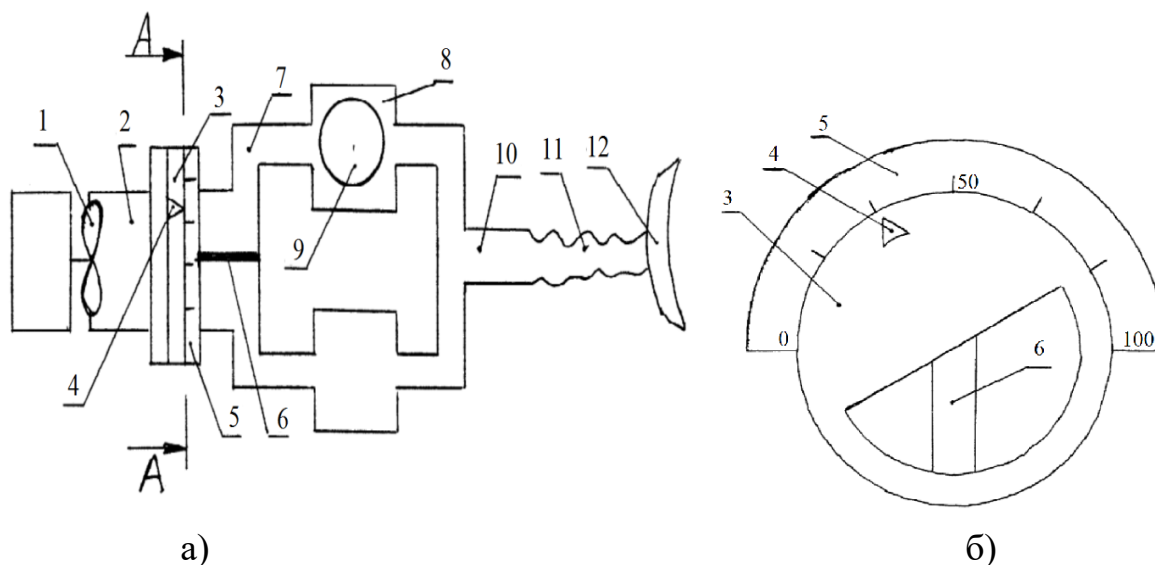
Наявність запірного клапана забезпечує імпульсну подачу пахучої речовини. Порогом сприйняття при цьому вважається мінімальна концентрація пахучої речовини, що викликає у обстежуваного порогову реакцію зіниці, а поріг ідентифікації – мінімальна концентрація пахучої речовини, за якої пацієнт може охарактеризувати запах [51].



1 – ємність з пахучою речовиною, 2 – пробка, 3 – трубка,
4 – ін’єктор, 5 – газопровідна трубка, 6 – олива для носа,
7 – запірний елемент (махове колесо), 8, 9 – перехідники

Рисунок 1.10 – Схема загального вигляду ольфактометра [51]

Також відомий ольфактометр [52], в якому в одну з герметичних ємностей (рис. 1.11) встановлюють кювету з наливою в неї пахучою рідиною, наприклад, нашатирний спирт, після чого вмикають нагнітальний вентилятор, а наконечник одягають на ніс пацієнта.



1 – нагнітальний вентилятор, 2, 10 – патрубок, 3 – поворотний шибер,
4 – покажчик, 5 – шкала, 6 – перегородка, 7 – дві однакові трубки,
8 – ємності, 9 – кювета, 11 – гнучкий шланг, 12 – наконечник

Рисунок 1.11 – Схема ольфактометра (а)
та поворотного шибера за віссю А-А (б) [52]

Поворотний шибер встановлюється в положення, в якому він повністю перекриває одну з трубок, що ведуть в ємність з кюветою. Це положення шибера відповідає нулю шкали, а максимальне значення шкали, що відповідає положенню шибера, при якому все повітря, що нагнітається вентилятором, проходить через ємність, де встановлена кювета з пахучою речовиною, відповідає поділці «100».

Після цього плавно, поворотом шибера, збільшують кількість повітря, що проходить через ємність, в якій знаходиться кювета, і відмічають положення покажчика на шкалі, при якому пацієнт починає відчувати запах. Далі відсоток нюху пацієнта визначають за формулою

$$K = \frac{A}{B} \cdot 100\%,$$

де A – значення шкали, що відповідає положенню покажчика, за якого людина зі стовідсотковим нюхом починає відчувати запах речовини, що знаходиться в кюветі;

B – значення шкали, що відповідає положенню покажчика, за якого пацієнт починає відчувати запах речовини, що знаходиться в кюветі [51].

Досить часто під час дослідження порушень нюхового аналізатора застосовують метод електроенцефалографії з метою підвищення об'єктивності застосовуваних тестів.

Наприклад, у ході дослідження нюхової функції за допомогою **ольфактометра** [53] під час проходження пахучої суміші через порожнину носа за допомогою спеціального датчика, проводиться запис у вигляді кривої, що відображає реакцію кори головного мозку.

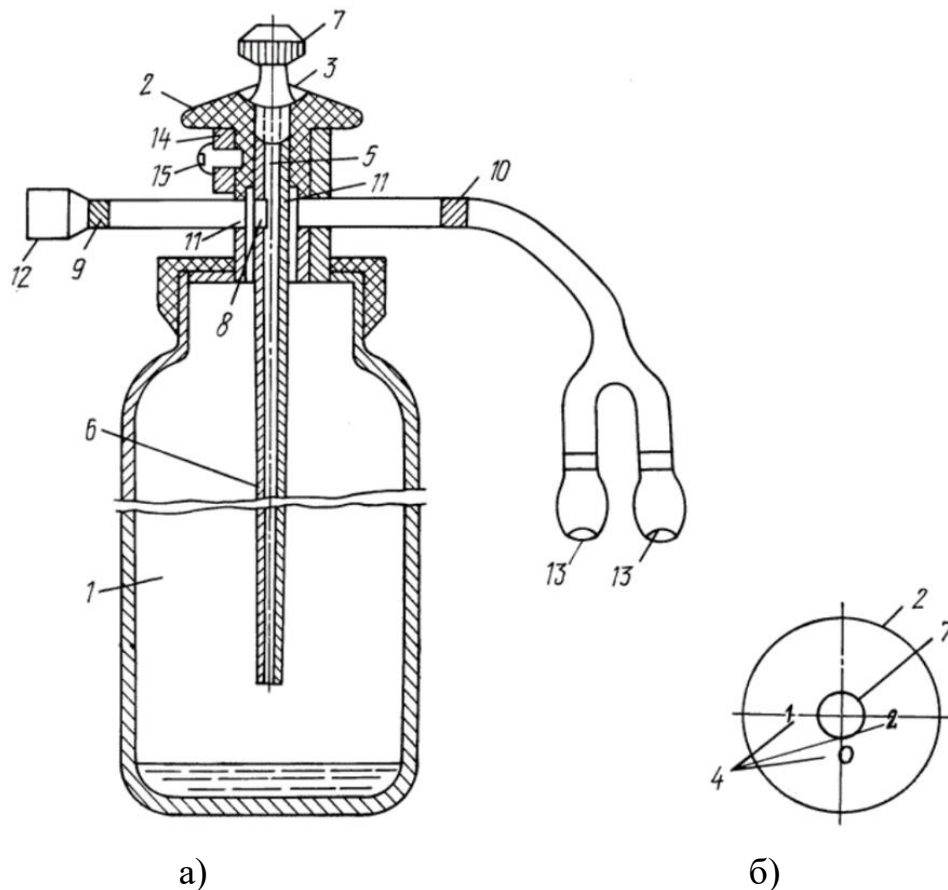
Для підготовки ольфактометра [53] до роботи виймають металеву трубку з пробки-крана і в посудину наливають пахучу речовину. Потім металеву трубку закривають пробкою, що закручується (рис. 1.12).

Упираючись пальцями рук у дископодібний виступ, пробку-кран встановлюють в позицію 1, при якій отвір газопровідної трубки поєднується з отвором у металевій трубці. За допомогою стандартного медичного шприца набирають атмосферне повітря (починаючи з 2 см³), після чого наконечник шприца вставляють в канюлю газопровідної трубки і вводять атмосферне повітря в посудину. Пробку-кран переводять в позицію 0. Атмосферне повітря, змішуючись з парами насиченої пахучої суміші, утворює пахучу суміш для вдиху попередньо складеної концентрації.

Для дослідження нюху оливи носа на робочому кінці газопровідної трубки вставляють в носові отвори пацієнта. Пробку-кран переводять в

позицію 2, що дозволяє поєднати отвори газопровідної трубки і металевої трубки. Пахучу суміш із посудини втягують в ніс під час природного вдиху.

Мінімальна величина концентрації пахучої суміші, що вдихається та викликає нюхове очищення, приймається за поріг нюху.



- 1 – посудина, 2 – пробка-кран, 3 – дископодібний виступ, 4 – мітки,
 5 – вісьовий отвір, 6 – металева трубка, 7 – пробка, 8 – отвір,
 9 – отвір газопровідної трубки, 10 – газопровідна трубка, 11 – бічні отвори,
 12 – канюля, 13 – оливи носа, 14 – датчик

Рисунок 1.12 – Схема ольфактометра (а) та пробки крана (б) [53]

Електроольфактографія (ЕОГ) на відміну від НВП, що генеруються в корі, дозволяє оцінити електричну активність периферичного відділу нюхового аналізатора – рецепторних нейронів. Для дослідження зазвичай застосовується трубчастий електрод з внутрішнім діаметром 0,3 мм, заповнений Рінгер-агаром (імпеданс <10 кОм на 1 кГц). Кінець електрода під ендоскопічним контролем поміщається на слизову оболонку нюхової області, другий електрод – контрлатерально на переносицю (рис. 1.13). Реєстрація сигналу проводиться за допомогою підсилювача високого опору [38].

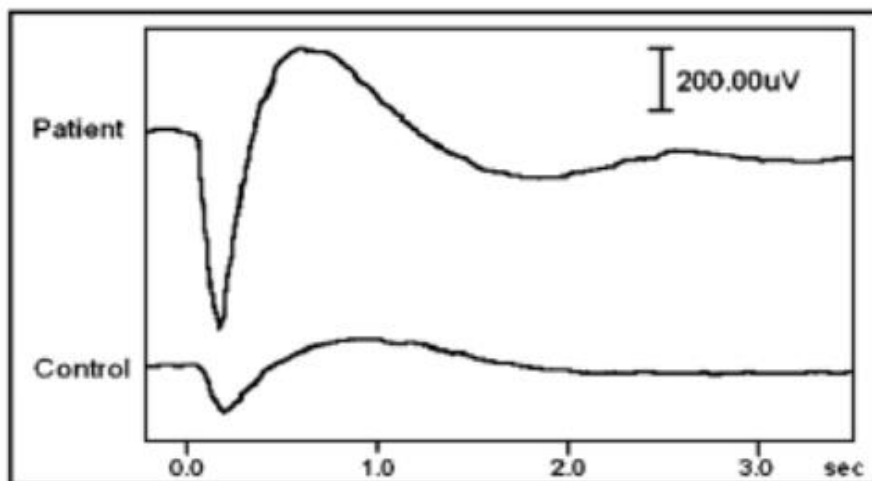


Рисунок 1.13 – Електроольфактографія (ЕОГ). Пристрій для фіксації електродів у порожнині носа і на спинці носа та криві у пацієнтів із дізосмією (Patient) і нормальним нюхом (Control) на електроольфактограмі [38]

Однак успішно провести тестування вдається тільки в 60–80% випадків, що створює труднощі в інтерпретації негативних результатів. Причиною цього може служити індивідуальна мінливість в топографічному розподілі нюхових рецепторів і відносно мала кількість використовуваних запахів або наявність метаболітів нюхового епітелію, площа якого може збільшуватися з віком [38].

Також для діагностики порушень функції нюхового аналізатора застосовують медичну візуалізацію [40] і додаткові електрофізіологічні методи, такі як шкірно-гальванічна реакція, електрокардіографія, пневмографія, реєстрація фонових рівнів параметрів зіничної реакції у відповідь на світловий сигнал (пупілографія) та ін. [8, 40].

Однак застосування цих методів займає велику кількість часу і складної апаратури, що обмежує їх застосування в практичній ринології, а головне, в кінцевому рахунку, зводиться до суб'єктивної оцінки реакції на одорант, що подається. Тому, актуальність розробки підходів, що підвищують об'єктивізацію ольфактометричних досліджень, залишається високою.

1.4 Аналіз методів реєстрації нюхових викликаних потенціалів

Нюхові викликані потенціали (НВП) реєструються на електроенцефалограмі після інтраназальної ольфакторної стимуляції. Реєстрація НВП проводиться з шкіри голови (рис. 1.14).

Для збільшення співвідношення сигнал/шум використовується усереднення від декількох стимуляцій, що робить дане дослідження досить тривалим.

Зазвичай для зняття НВП використовуються ванілін, фенілетіловий спирт або сірководень (як виключно нюхові подразники).

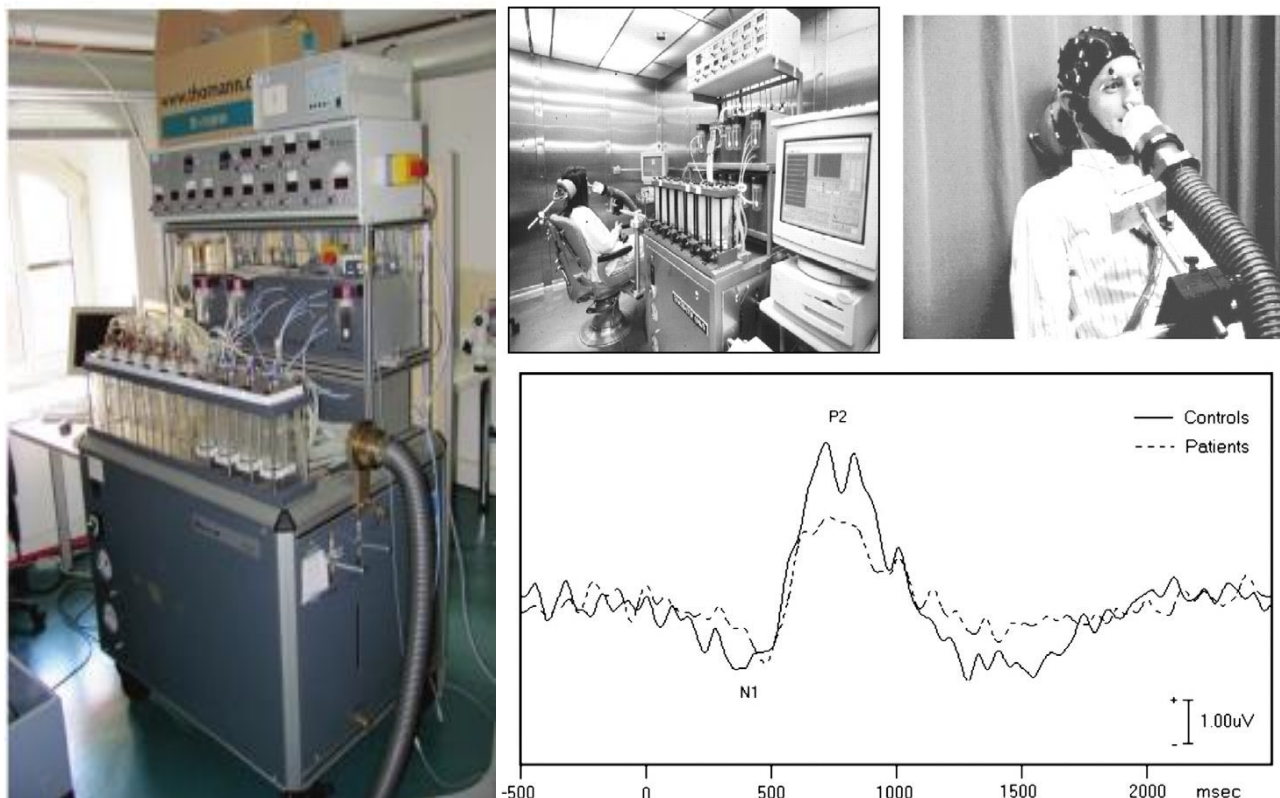


Рисунок 1.14 – Ольфактометр виробництва фірми Burghart для реєстрації нюхових викликаних потенціалів [38]

Як щодо стимулу для трійчастого нерва часто застосовується вуглекислий газ. Вимірювання виконуються після односторонньої подачі сигналу тривалістю 200 мс з інтервалом між сигналами 30–40 с [38].

1.4.1 Програмно-апаратний засіб для реєстрації нюхових викликаних потенціалів

Характеристики програмно-апаратного засобу для реєстрації нюхових викликаних потенціалів:

- коефіцієнт передачі – 12500;
- частотний діапазон – 0 ... 40 Гц;
- вхідний опір – 1013 Ом;
- кількість каналів – 1;
- інтерфейс передачі даних – USB;
- напруга живлення – 5 В (від USB).

Також розроблений програмний засіб, який реалізує такі методи обробки сигналу як:

- попередня фільтрація;
- отримання спектральних характеристик сигналу, а саме спектра, періодограми, спектрограми, автокорелограми;
- отримання статистичних характеристик сигналу.

Пристрій має в своєму складі блок реєстрації, в якому відбувається посилення і попередня фільтрація вхідного сигналу; блок перетворення, який вироблятиме оцифровку вихідного сигналу блоку реєстрації; і блок, що реалізує передачу оцифрованого сигналу на персональний комп'ютер.

Блок реєстрації є підсилювач біопотенціалів, а із завданнями перетворення і обміну інформацією з персональним комп'ютером може впоратися мікроконтролер із вбудованим аналогового-цифровим перетворювачем. На сьогодні не всі мікроконтролери мають в своєму складі інтерфейси передачі даних за протоколом USB або RS-232, тому необхідно передбачити блок перетворення інтерфейсів. Результуюча схема показана на рис. 1.15.

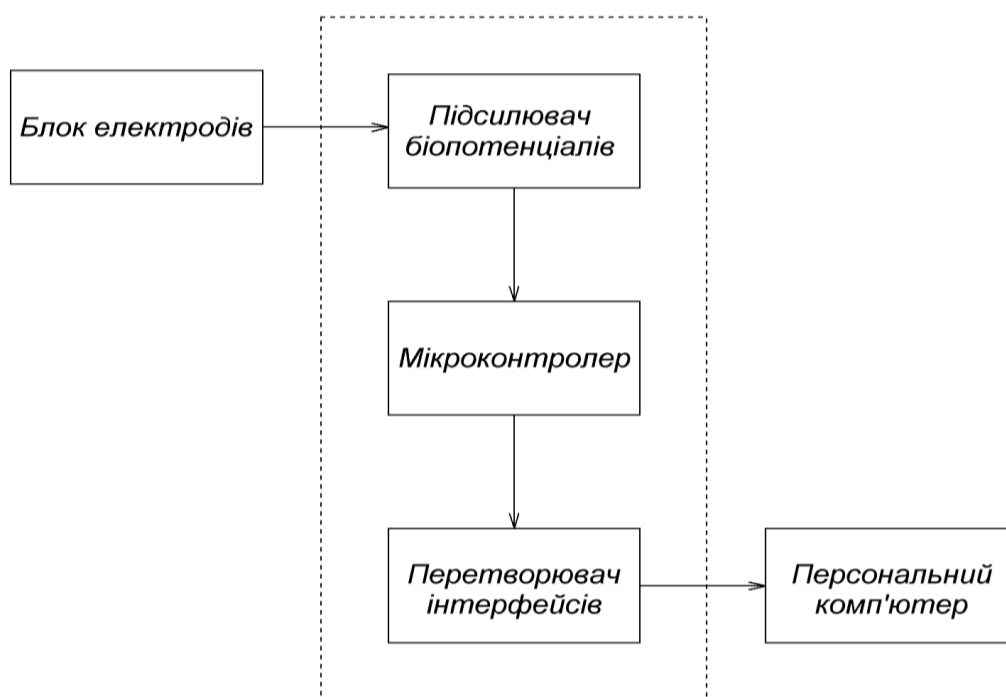


Рисунок 1.15 – Результуюча схема пристрою для реєстрації нюхових викликаних потенціалів

Таким чином загальна схема програми наведена на рисунку 1.16.

Головним завданням первинної обробки сигналів є видалення неінформативних складових сигналу і зниження рівня перешкод. Для вирішення цього завдання застосовуються цифрові фільтри.

У рекурсивних фільтрах вихідний сигнал $y(nT)$ формується з перетворених значень вхідного сигналу $x(nT)$ і враховуються значення вихідного сигналу на попередніх тактах $y(nT - mT)$:

$$y(nT) = \sum_{k=0}^N a_k x(nT - kT) - \sum_{m=1}^M b_m y(nT - kT). \quad (1.2)$$

Більше з двох чисел M і N визначає порядок фільтра.

Рекурсія – математичний прийом, що складається в циклічному зверненні до даних, отриманих на попередніх етапах. Алгоритм функціонування рекурсивного фільтра показаний на рис. 1.18

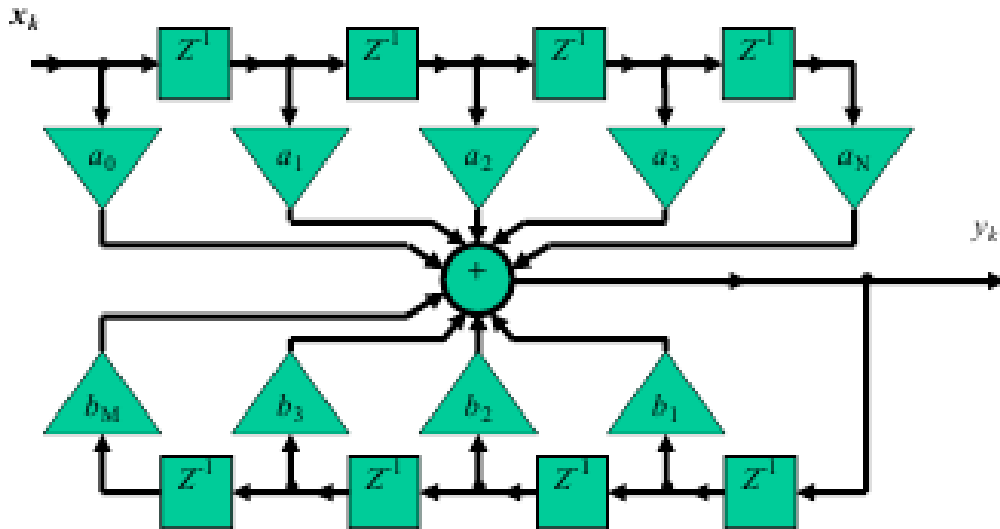


Рисунок 1.18 – Схема фільтрації рекурсивного фільтра

Верхня частина структурної схеми відповідає нерекурсивній частині алгоритму. Канонічні схеми рекурсивних фільтрів використовують мінімально можливу кількість елементів пам'яті, що дорівнює порядку фільтра.

Основними статистичними характеристиками є моменти 1–3 порядків. Момент n -го порядку випадкової величини X є середнє значення n -го степеня випадкової змінної:

$$m_n = \bar{x}^n = \int_{-\infty}^{+\infty} x^n p(x) dx. \quad (1.4)$$

Момент першого порядку – математичне очікування, є теоретичною оцінкою середнього значення випадкової величини:

$$M = m_1 = \bar{x} = \int_{-\infty}^{+\infty} xp(x) dx = 1/N \sum_{k=1}^N x(k). \quad (1.5)$$

Момент другого порядку – середній квадрат випадкової величини:

$$m_2 = \bar{x}^2 = \int_{-\infty}^{+\infty} x^2 p(x) dx. \quad (1.6)$$

Центральний момент випадкової величини:

$$\mu_n = \overline{(x - \bar{x})^n} = \frac{1}{N} \sum_{k=1}^N (x(k) - M)^n. \quad (1.7)$$

Найважливіший центральний момент – дисперсія:

$$D = \sigma_x^2 = \mu_2 = \overline{(x - \bar{x})^2} = \frac{1}{N} \sum_{k=1}^N (x(k) - M)^2. \quad (1.8)$$

Дуже багато завдань дослідження структури сигналів пов'язані зі спектральними характеристиками і методами їхнього ефективного обчислення. На відміну від імовірнісних методів, що описують властивості випадкових процесів у тимчасовій області, спектральний аналіз дозволяє охарактеризувати частотний склад сигналу.

Математичною основою даного аналізу є перетворення Фур'є, яке відіграє важливу роль не тільки під час розрахунку спектрів, але і як необхідний проміжний етап у ході обчислення перетворення Гільберта, під час проведення цифрової фільтрації експериментальних даних, під час визначення передавальних і коваріаційних функцій тощо.

Сигнал $x(t)$, що задовольняє умову абсолютної інтегрованості (1.9), може бути поданий інтегралом Фур'є (2.10).

$$\int_{-\infty}^{+\infty} x^2(t) dt < \infty. \quad (1.9)$$

$$x(t) = \int_{-\infty}^{+\infty} X(f) e^{j2\pi ft} dt. \quad (1.10)$$

Функцію $X(f)$ називають спектральною щільністю амплітуди або спектральною функцією. Зазначимо, що перетворення Фур'є не є локальним: щоб обчислити $X(f)$ проводиться інтегрування в діапазоні $(-\infty, +\infty)$, тобто сигнал $x(t)$ має бути заданий на всій нескінченній прямій t .

Під час роботи з тимчасовими рядами замість безперервних функцій часу $x(t)$ аналізуються дискретні вибірки $x(i\Delta t)$, де Δt – крок дискретизації. Це означає, що для проведення спектрального аналізу експериментальних даних формула (1.10) має бути модифікована на випадок дискретних процесів:

$$x(i\Delta t) = \Delta f \sum_{k=0}^{N-1} X(k\Delta f) e^{j2\pi ik/N}. \quad (1.11)$$

Записаний вираз (1.11) називають безперервно-дискретним перетворенням Фур'є. Звернемо увагу на те, що крім переходу від інтегрування до суми для прямого перетворення (1.11) відбулася ще одна зміна – межі інтегрування у формулі зворотного перетворення стали кінцевими. Відповідно до (1.11),

спектр визначено тільки для частот $|f| \leq F_H = \frac{1}{2\Delta t}$, де величина F_H називається частотою Найквіста. Її поява є наслідком теореми Котельникова, згідно з якою сигнал $x(t)$ може бути однозначно відновлено за дискретною вибіркою $x(i\Delta t)$, якщо максимальна частота в спектрі не перевищує частоту Найквіста. В іншому випадку в ході відновлення сигналу $x(t)$ з часового ряду виникатимуть неоднозначності. Обмеження частотного діапазону в ході аналізу часових рядів відображає відомий принцип невизначеності Гейзенберга: поява невизначеності в часовій області, пов'язаній з дискретизацією за часом з кроком Δt призводить до невизначеності в частотній області для $f > F_H$ [20].

Авто- і кроскореляції – математичні методи аналізу, що розвиваються в останні роки в статистичній теорії зв'язку для вивчення випадкових стаціонарних процесів.

Підставою для застосування кореляційного аналізу до ЕЕГ є положення, що ЕЕГ є змінним випадковим процесом, який має властивості стаціонарного. Автокореляційний аналіз проводиться шляхом порівняння процесу ЕЕГ з самим собою, відставленим у часі, тобто проводиться порівняння його на якомусь довільному відрізку часу з іншим відрізком, зазначеним раніше або пізніше обраного. Таким чином, визначаються середні відношення процесу протягом часу або його статистичні властивості.

В ході кроскореляційного аналізу проводиться порівняння двох процесів ЕЕГ і виявляються їхні середні відношення. Кроскореляційний аналіз дозволяє отримати кількісні співвідношення між електричними процесами двох точок мозку, виявити загальні для цих двох процесів компоненти і їхні часові відношення.

У кореляційному аналізі параметром є час або, точніше, часова різниця в протилежність частотному аналізу, де параметром є частота.

Під час кореляційного аналізу виконується дослідження змін процесу у часі. Якщо в ньому є повторювані з певною послідовністю в часі елементи, тобто періодичні коливання різниці потенціалів на ЕЕГ, то під час кореляційного аналізу вони виявляються, причому навіть у тому випадку, коли амплітуда періодичних коливань у багато разів менше, ніж амплітуда нерегулярних коливань.

Процедура обчислення кореляційної функції ЕЕГ в дещо спрощеному вигляді зводиться до таких основних послідовних рівнів. Спочатку ЕЕГ протягом усього досліджуваного відрізка часу має бути виражена у формі ряду чисел, що відбивають миттєві значення потенціалу. Частота вимірювань,

або квантування, ЕЕГ може бути різною залежно від необхідної точності обчислення функції кореляції (наприклад, від 50–100–200 і більше за секунду). Отриманий в ході квантування ряд числових значень біопотенціалу, або «сигнал», посиляється на вхід обчислювального пристрою, де й проводиться його послідовна обробка.

В ході обчислення автокореляційної функції проводиться порівняння процесу ЕЕГ з самим собою, і відповідно на вхід обчислювального пристрою подається «сигнал» і його дублікат. Перше значення автокореляційної функції виходить шляхом перемноження попарно відповідних за часом миттєвих значень потенціалів першого сигналу і його дублікату з подальшою інтеграцією отриманих величин. Результат відображає кількісну величину подібності або кореляції двох процесів, яка у разі автокореляції відповідає порівнянню процесу з самим собою і виражає найбільшу схожість або найбільшу кореляцію.

Ця величина кореляції приймається за одиницю (проводиться нормування). Подальше значення автокореляційної функції обчислюється також шляхом попарного перемноження (і подальшого інтегрування) миттєвих значень першого сигналу з дублікатними; останні беруться як ті, що не збігаються в часі, але є запізненими порівно з першим на обраний інтервал часу – крок затримки або відставлений. Потім повторюється та сама процедура з відставленим дублікатом на 2, 3, 4 і далі кроки затримки. Таким чином, послідовними ступенями обчислення кореляційних функцій є: відставлений, множення й інтегрування, або підсумовування. Ці ступені виражаються математично у вигляді формули:

$$R(t) = \lim_{T \rightarrow \infty} \frac{1}{T} \int_0^T f(t)g(t+\tau)dt, \quad (1.12)$$

де $R(t)$ – коефіцієнт кореляції;

$f(t)$ – амплітудно-часове відображення ЕЕГ, що розглядається як «сигнал»;

$g(t+\tau)$ становить її дублікат;

τ – відставленого дублікатних кривої але відношенню до її оригіналу.

Під час кроскореляційного аналізу процедура обчислення та сама, але замість дублікату першого процесу береться другий процес, тобто в цьому випадку $g(t+\tau)$ є другим процесом. Кореляційні функції ЕЕГ обчислюються або на універсальних електронно-обчислювальних машинах, або на аналогових обчислювальних пристроях – корелографах.

Точно кореляційна функція може бути обчислена тільки при нескінченно великій величині інтервалу спостереження. Проте дуже тривалий інтервал спостереження під час дослідження ЕЕГ людини незручний, оскільки при

цьому характер ЕЕГ може істотно змінитися внаслідок зміни функціонального стану хворої або здорової людини. Отже, одним з перших завдань дослідження є підбір оптимального інтервалу спостереження, в якому зберігалася б стійка картина середніх величин, що характеризують статистичні властивості ЕЕГ, і водночас була б можливість досліджувати як фонові, так і реактивні стани мозку.

ЕЕГ є складним процесом, що містить різні компоненти: неперіодичні коливання, що повторюються з неправильними інтервалами часу, періодичні, прикладом яких в ЕЕГ є ритми, нав'язані ритмічною світловою стимуляцією, і квазіперіодичні або майже періодичні процеси, до яких належать всі фізіологічні ритми, зокрема альфа-ритм.

Авто- і кроскорелограми мають різну форму залежно від того, який характер має досліджуваний процес ЕЕГ.

Під час обчислення кореляційної функції періодичного процесу ЕЕГ отримана корелограма виражається у формі періодичної ж кривої з періодами, що точно відповідають періодам коливань в досліджуваному процесі. В ході обчислення кореляційної функції квазіперіодичного процесу, наприклад, альфа-ритму, на корелограму реєструються періодичні коливання, відповідні за частотою наявному ритму, але амплітуда коливань на корелограму поступово падає до нуля, і тим швидше, чим більше даний квазіперіодичний процес відрізняється від істинно періодичного. Коли ж досліджується ЕЕГ, який є складним процесом, що включає як неперіодичні, так і квазіперіодичні коливання, то корелограма є сумою кореляційних функцій періодичного і неперіодичного процесів.

Отже, кореляційний аналіз дозволяє розмежувати в складному процесі ЕЕГ дві складові: періодичну (або квазіперіодичну) і неперіодичну, функціональне значення яких в загальному процесі ЕЕГ неоднозначне.

Для кількісної оцінки процесу використовують кількісні параметри, отримані на підставі обробки корелограм.

Параметри, які використовуються для оцінки АКГ, такі.

Середня частота f або середній період коливань T , які обчислюються шляхом вимірювання періодів коливань на корелограмі за певний часовий відрізок, наприклад, до відставленого $\tau = 1000$ мс, і подальшого усереднення отриманих періодів. Потім значення величини середнього періоду можна перевести в значення частоти.

Показник періодичності процесу – коефіцієнт відношення потужності періодичної складової до потужності випадкової складової – $K_{п/с}$. Цей коефіцієнт визначається шляхом вимірювання амплітуди відхилень на

корелограмі кожного коливання від піку до піку також на певному відрізку корелогами, наприклад, до $\tau = 1000$ мс. Потім обчислюють середню величину амплітуди коливань; визначають половину цієї середньої амплітуди, яка відображає середню потужність періодичної складової на даній корелограмі; визначають різницю між максимальним значенням кореляційної функції (при $\tau = 0$) за обчисленим середнім значенням потужності періодичної складової. Ця різниця відображає потужність випадкової складової; потім обчислюється відношення середньої потужності періодичної до потужності випадкової складової [17].

1.4.2 Моделювання роботи засобу обробки викликаних нюхових потенціалів

Проведемо моделювання роботи фільтра за допомогою сигналу, який складається з двох синусоїд: з амплітудою 10 В й частотою 12 Гц та з амплітудою 40 В та частотою 50 Гц. Сформуємо їх за допомогою коду

$$x = 10 * \sin(12 * 2 * \pi * \text{time}) + 40 * \sin(50 * 2 * \pi * \text{time}).$$

Побудуємо графік цього сигналу (рис. 1.19).

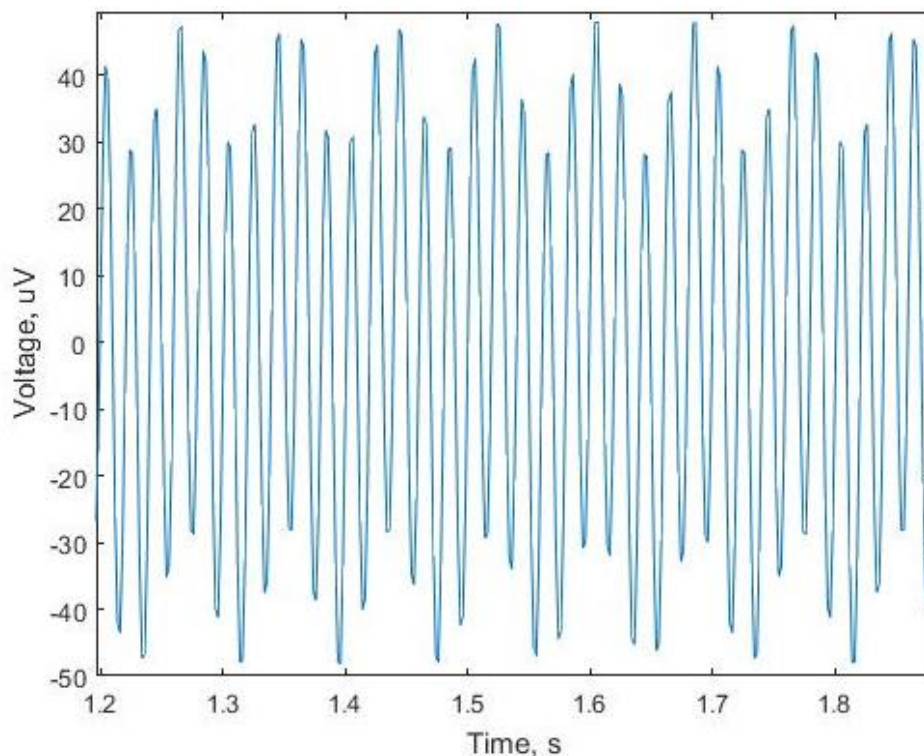


Рисунок 1.19 – Графік сигналу

Проведемо фільтрацію сигналу за допомогою фільтра нижніх частот з частотою зрізу 40 Гц, розрахованого раніше. Побудуємо графік цього сигналу (рис. 1.20).

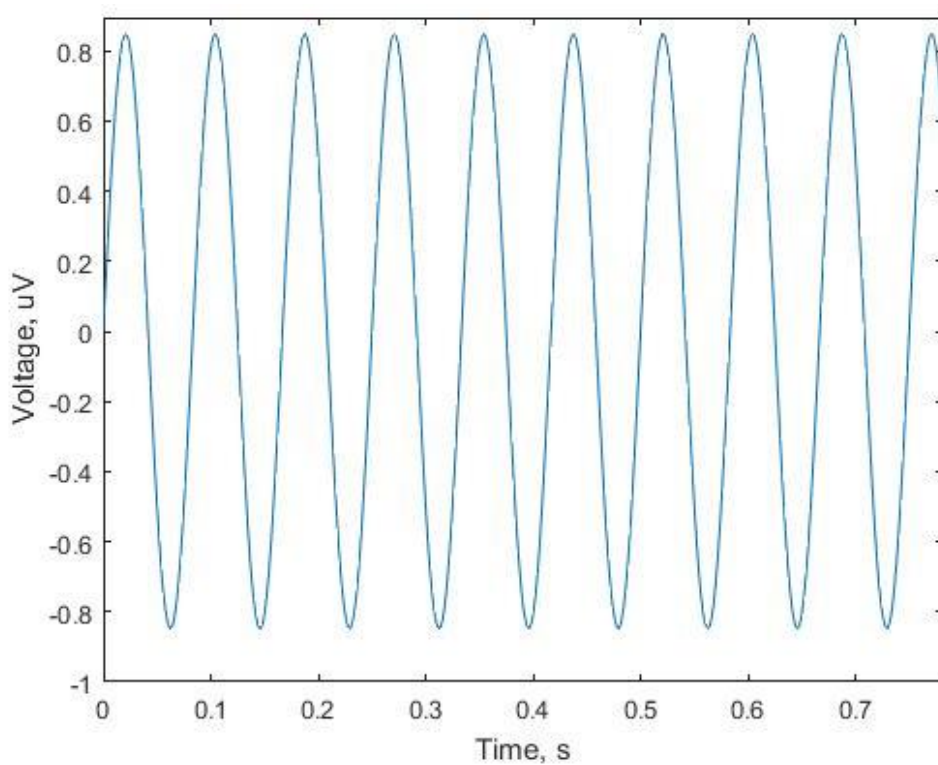


Рисунок 1.20 – Графік відфільтрованого сигналу

Можна побачити, що після фільтрації сигнал набув вигляд синусоїди з частотою близькою 12 Гц.

Отримаємо амплітудні спектри обох сигналів для порівняння (рис. 1.21 та рис. 1.22).

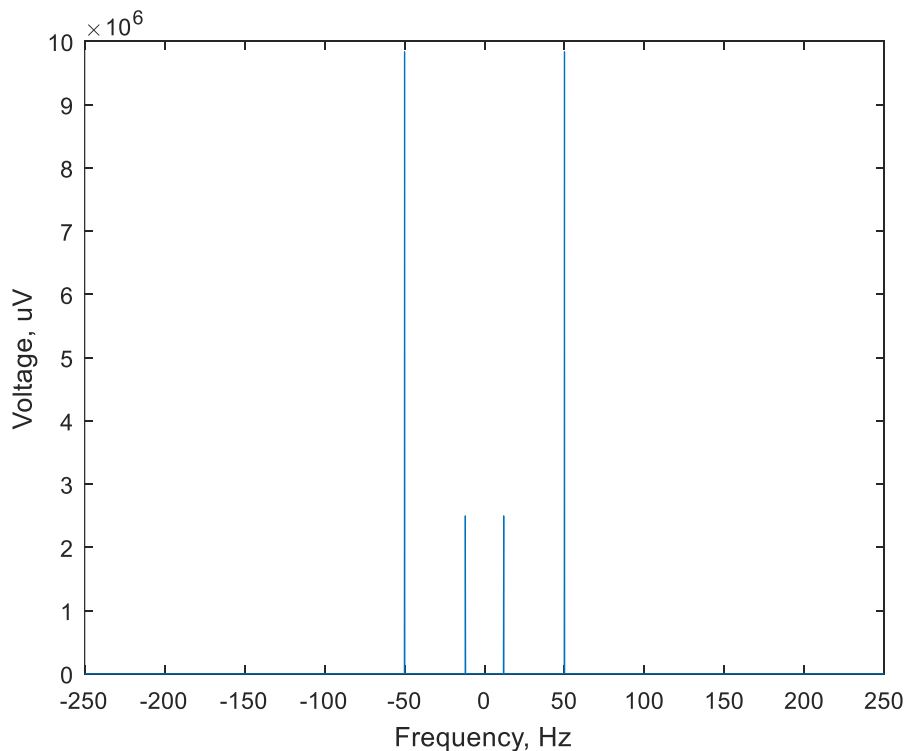


Рисунок 1.21 – Амплітудний спектр оригінального сигналу

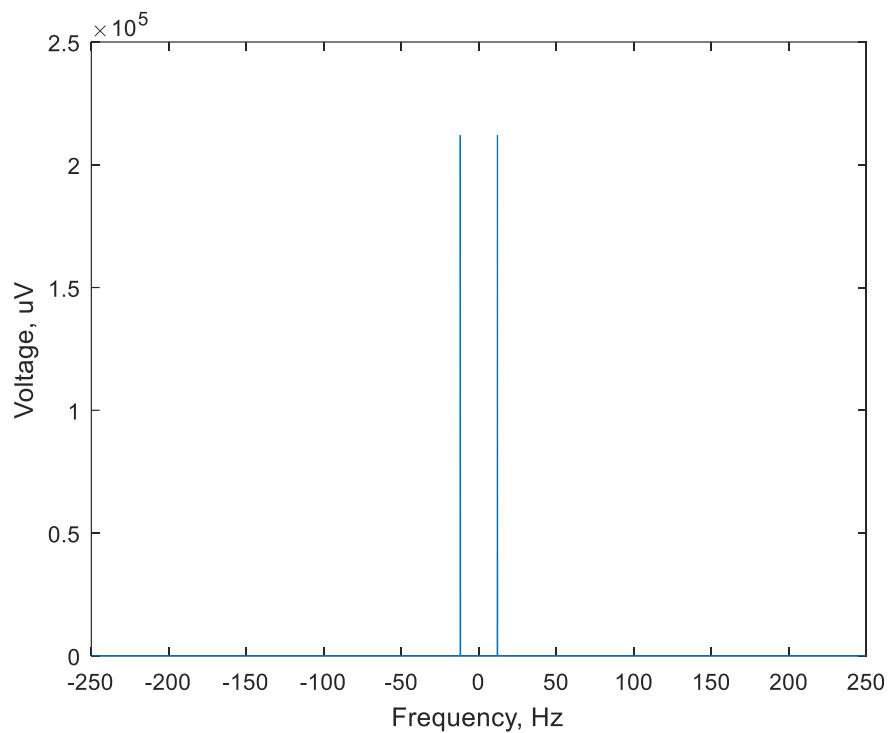


Рисунок 1.22 – Амплітудний спектр сигналу після фільтрації

Спектр оригінального сигналу складається з двох частот: на 12 та 50 Гц, на спектрі сигналу після фільтрації залишилася лише одна складова з частотою 12 Гц.

Періодограма (рис. 1.23) повторює спектр сигналу, оскільки для сигналу, спектр якого складається з однієї складової, усереднення не вносить змін.

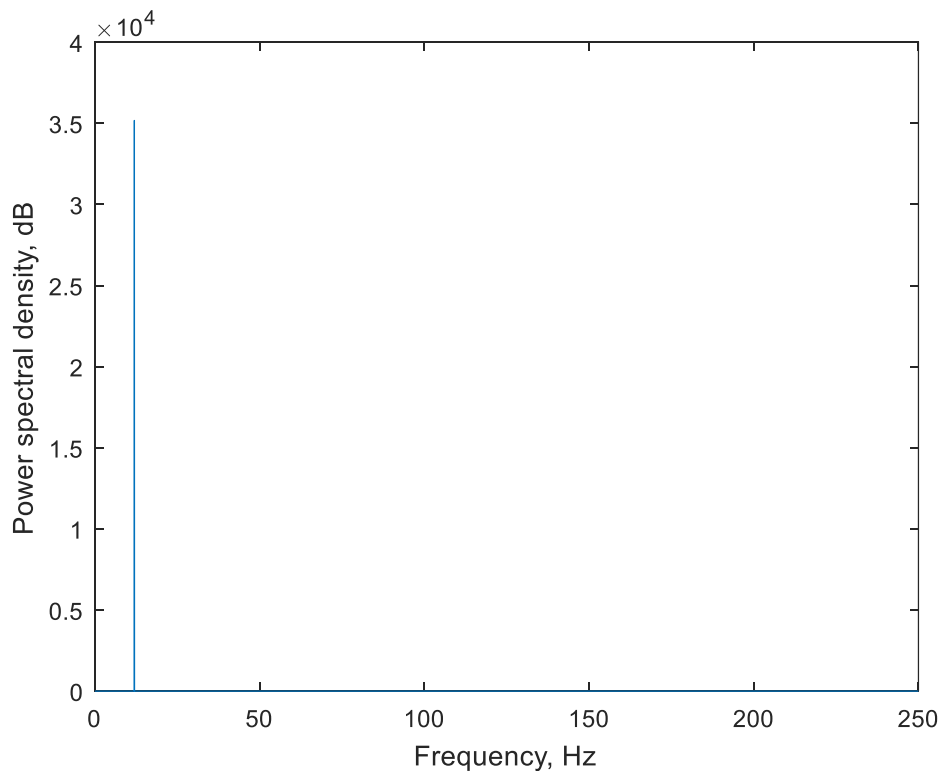


Рисунок 1.23 – Періодограма

Спектрограма має вигляд, показаний на рис. 1.24.

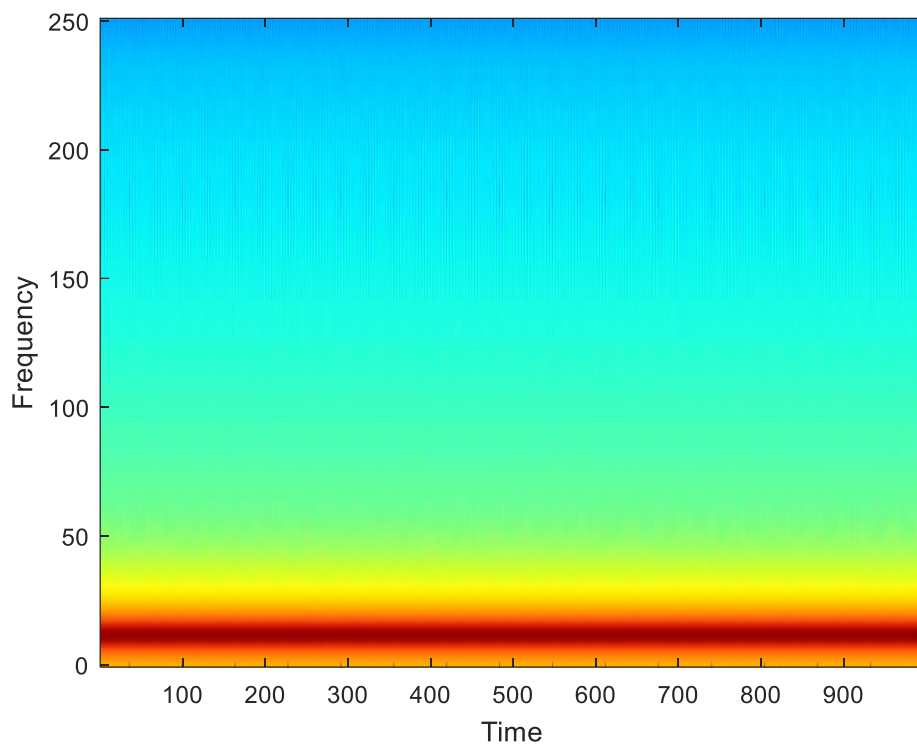


Рисунок 1.24 – Спектрограма

Автокореляційна функція має вигляд, показаний на рис. 1.25. Для того, щоб краще побачити її форму, збільшимо масштаб (рис. 1.26).

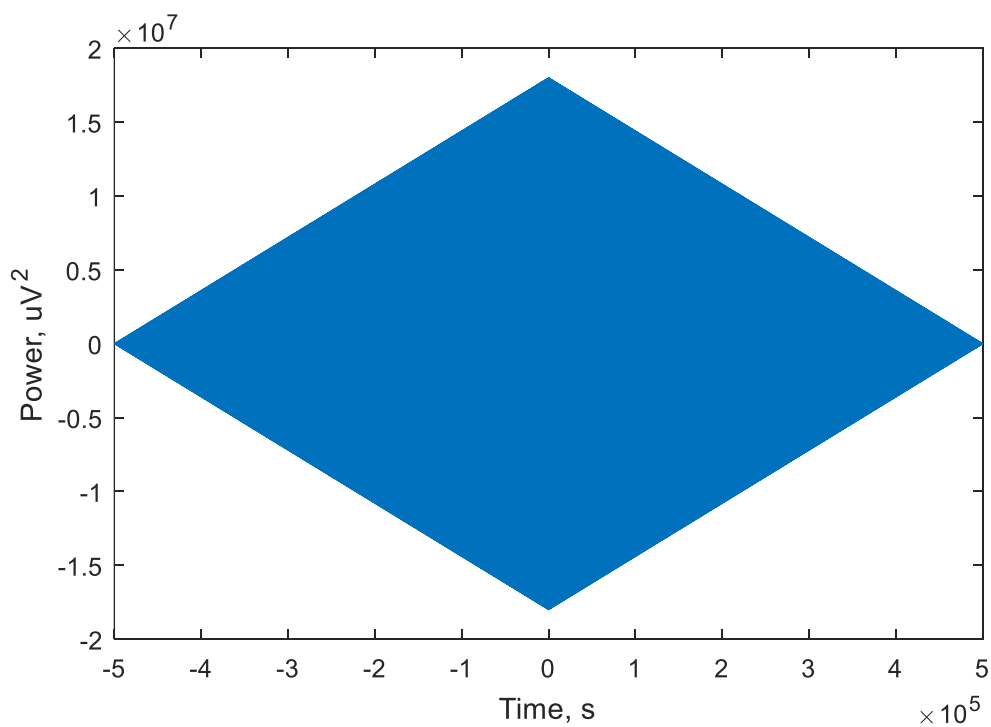


Рисунок 1.25 – Автокореляційна функція

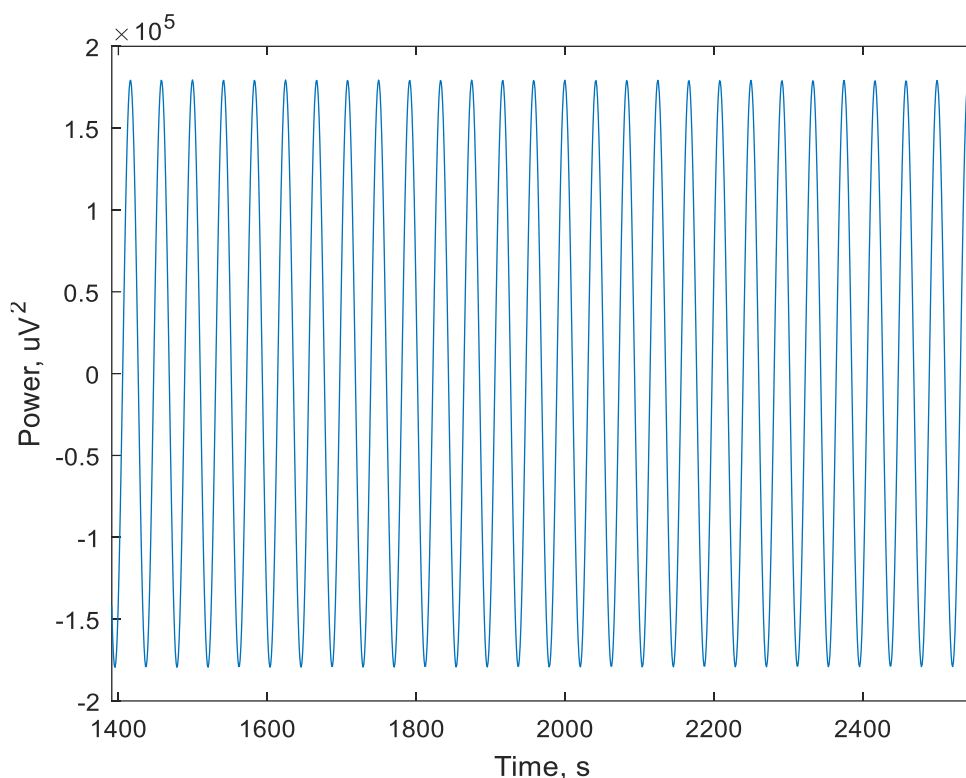


Рисунок 1.26 – Автокореляційна функція (у збільшеному масштабі)

1.5 Аналіз методів медичної візуалізації в діагностиці порушень нюхового аналізатора

Проблема дослідження нюхового аналізатора людини набирає все більшої популярності в останнє десятиріччя. Не дивлячись на те, що практикуючі оториноларингологи вкрай рідко вдаються до обстеження нюхової функції пацієнтів під час прийому, дане питання ніколи не переставало цікавити вчених. Оскільки процес сприйняття і аналізу запахів до кінця не вивчений, ця проблема займає вчених різних спеціалізацій – від біологів і хіміків до фахівців зі створення штучного інтелекту (для моделювання розпізнавання аромату розробляють нейронні мережі).

На основі знань про будову і властивості нюхового аналізатора виникла така галузь ринкової економіки, як аромамаркетинг – «наука» про залучення клієнтів (покупців) за допомогою розпилювання в торгових приміщеннях приємних запахів. Наприклад, запах шкіри навіває покупцеві думки про коштовний якісний товар, аромат кави спонукає до покупок для домашньої вечері, в офісах туристичних компаній почали застосовувати ароматизацію повітря екзотичними ароматами, починаючи від ароматів кокосового масла і закінчуючи запахами апельсинових гаїв, для стимуляції у клієнтів святкового відпусткового настрою і т.д. [54].

Дане питання також є актуальним у світлі проведення АТО на сході України, оскільки дослідження в даній області може стати основою розробки нової зброї масового ураження. Наприклад, американські військові «парфумери» розробили бомбу, що на рідкість погано пахне, здатну не тільки викликати огиду, але й розігнати солдатів противника або агресивно налаштований натовп [54]. Цю бомбу неможливо було б створити без фундаментальних знань щодо функції нюху.

Анатомічні особливості людини не дозволяють розглядати нюховий аналізатор відокремлено, оскільки візуалізація внутрішніх структур може говорити не тільки про порушення правильного сприйняття пахучих речовин, але і про інші небезпечні захворювання.

Нюхова дисфункція різного ступеня спостерігається при гострому, алергічному, вазомоторному ринітах, синуситах, аденоїдитах, поліпах носа, пухлинах носа і навколоносових пазух, інфекційних гранульомах. Практично під час всіх захворювань порожнини носа, які протікають з обструкцією її просвіту, що перешкоджає надходженню повітряного струменя і запахів до нюхового епітелію, страждає нюхова функція.

Залежно від ступеня ускладнення доступу в нюхову щілину вдихуваного повітря, що містить пахучі речовини, розвивається або гіпосмія (коли доступ ускладнений) або аносмія (коли доступ повністю припинений) [55].

Нюховою щілиною є простір між медіальною поверхнею середньої носової раковини і протилежною ділянкою перегородки носа. Нюхова щілина вистелена особливим епітелієм, який займає загальну площу в обох носових ходах близько 5 см² [55].

Нюховий епітелій містить три типи клітин:

1. Нюхові нейрони – проводять перший етап обробки нюхової інформації.
2. Клітини «підтримки» – живлять нюхові нейрони і є їхньою фізичною опорою. Базальні клітини – забезпечують диференціацію та оновлення пошкоджених нейронів.

3. Базальна клітина при діленні може утворити нюховий нейрон або клітину «підтримки». В результаті регулярного ділення базальних клітин нюховий епітелій оновлюється кожні 2–4 тижні [56].

Однак, з базальних резервних клітин стоволового нюхового епітелію можуть розвиватися пухлини – новоутворення головного мозку – нюхова нейробластома (естезіонейробластома – ЕНБ).

Методами візуалізації ЕНБ є спіральна комп'ютерна томографія з тривимірною реконструкцією в комбінації з магнітно-резонансною

томографією (МРТ). При цьому пухлина не має специфічних радіологічних ознак, проте, розташування її на ранніх стадіях в області нюхової щілини допомагає встановити діагноз. За допомогою комп'ютерної томографії (КТ) встановлюють стадію пухлини, стан крібріформної і сітчастої пластинок, в той час як МРТ дозволяє визначити ступінь залучення в пухлинний процес навколишніх м'якотканинних структур (а саме – твердої мозкової оболонки), а також диференціювати пухлину від кістозного утворення [57].

Первинним методом дослідження нюхової щілини є передня риноскопія. Цей метод дозволяє оцінити розміри і вміст носових ходів, особливо середнього і в області нюхової щілини. За наявності поліпів, папілом або інших патологічних тканин оцінюють їхній зовнішній вигляд і, за необхідності, проводять забір тканини для біопсії.

За допомогою мікроендофотографування встановлено, що в нормі нюхова щілина завжди і повністю відкрита, а у разі запалення слизової оболонки носа на деяких ділянках закривається внаслідок її потовщення і гіперсекреції: при поліпах, синехії, гіпертрофії середньої носової раковини нюхова щілина може бути закрыта повністю [58].

Візуалізація нюхової щілини методом цифрової об'ємної томографії рекомендується як найбільш інформативний метод у комплексному передопераційному обстеженні пацієнтів із захворюваннями носа і навколоносових пазух, яким планується проведення хірургічного втручання в області нюхової щілини [59].

Традиційно інтроскопічна діагностика захворювань порожнини носа виконувалася за допомогою рентгенографії. На сучасному етапі для визначення конфігурації верхніх дихальних шляхів доцільно використовувати дані рентгенівської спіральної комп'ютерної томографії (СКТ), що дозволяють виявляти кісткові і повітроносні структури з просторовою роздільною здатністю менше 1 мм [60].

З огляду на те, що верхні дихальні шляхи є сукупністю повітроносних каналів, розділених кістковими та хрящовими структурами, для забезпечення більш високої просторової роздільної здатності діагностичних зображень доцільно використовувати засоби рентгенівської томографії, що мають, порівняно з магнітно-резонансними установками, більшу точність під час анатомічного картування об'єктів, які істотно відрізняються за щільністю [61–62].

Методи і алгоритми, реалізовані в програмних модулях систем візуалізації комп'ютерних томографів, є особливим класом обчислювальних задач. Процес попередньої обробки томографічних зображень складається з процедур

гістограмної корекції й просторової фільтрації, а також підготовки до наступних стадій аналізу зображень.

Системи візуалізації комп'ютерних томографів часто мають модулі двовимірної (2D) та просторової (3D) обробки і відображення даних.

У 2D-модулі реалізуються функції побудови мультипланарних реконструкцій та сегментації томографічних зображень на окремі анатомічні структури (рис. 1.27). Створення мультипланарних реконструкцій дозволяє візуалізувати структуру верхніх дихальних шляхів у площинах, орієнтація яких не збігається з площиною сканування. Даний режим дозволяє відображати конфігурацію розгалуженої системи повітроносних каналів і прилеглих анатомічних об'єктів [60, 62].

Побудова зображення при цьому заснована на позначенні площини R реконструкції за трьома точками $A(a_x, a_y, a_z)$, $B(b_x, b_y, b_z)$ і $C(c_x, c_y, c_z)$, дві з яких, як правило, задаються в площині обраного томографічного зрізу, а третя визначає просторову орієнтацію площини реконструкції.

Виходячи з цього, площина реконструкції R визначається (параметрично, в координатній формі) з виразу:

$$R(t, l) = (C_x + a_x t + b_x l, C_y + a_y t + b_y l, C_z + a_z t + b_z l),$$

де t та l – параметри, причому $t, l \in [0, 1]$.



Рисунок 1.27 – Приклад мультипланарної реконструкції верхніх дихальних шляхів у фронтальній площині (нюхова щілина позначена прямокутником)

Режим просторової (3D) візуалізації даних є одним з найбільш інформативних методів для застосування під час хірургічного планування (рис. 1.28).

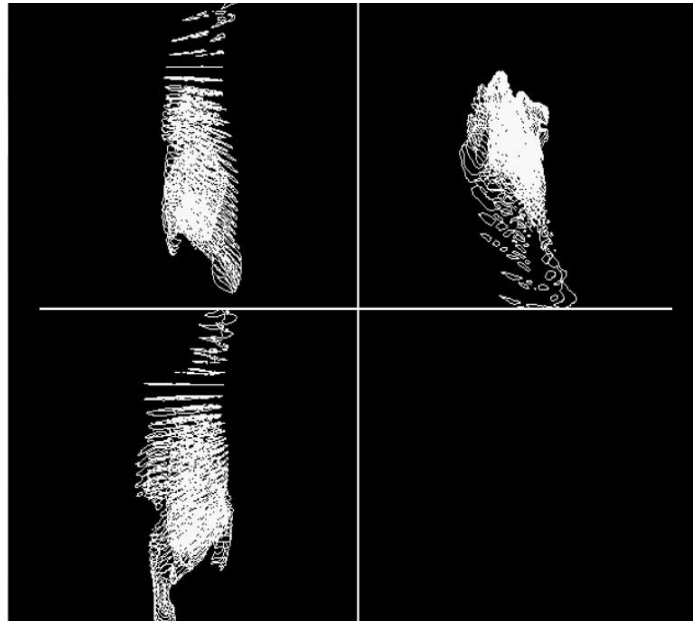


Рисунок 1.28 – 3D-багаторакурсна візуалізація об’ємних моделей дихальних шляхів у трьох проекціях (сагітальна, фронтальна, аксіальна проекції)

У процесі формування томографічних зображень засобами СКТ реконструйована область подається сукупністю елементарних об’ємів – вокселів (voxel – volume element), кожен з яких характеризується показником щільності в одиницях Хаунсфілда HU [60].

В результаті формується структурована множина даних, яка є тривимірним масивом значень інтенсивності в точках з координатами $\{x_i, y_j, z_k\}$:

$$V(i, j, k) = V(x_i, y_j, z_k),$$

де

$$x_i = x_0 + i\Delta x,$$

$$y_j = y_0 + j\Delta y,$$

$$z_k = z_0 + k\Delta z.$$

Кожне значення $V(i, j, k)$ є результатом усереднення скалярного поля в прямокутному паралелепіпеді зі сторонами довжиною $\Delta x, \Delta y, \Delta z$ і центром у точці (x_i, y_j, z_k) .

За допомогою варіювання параметрами прозорості вокселів, що належать до різних об’єктів, можна виконувати візуалізацію методом часткових розрізів, позначаючи прозорим вокселі об’єктів, які підлягають видаленню. Даний метод візуалізації дозволяє оцінити просторові взаємовідносини між повітроносними порожнинами, носовими ходами і оточуючими структурами [60].

Приклад візуалізації об'ємної воксельної моделі для дослідження верхніх дихальних шляхів за даними СКТ наводиться на рис. 1.29.

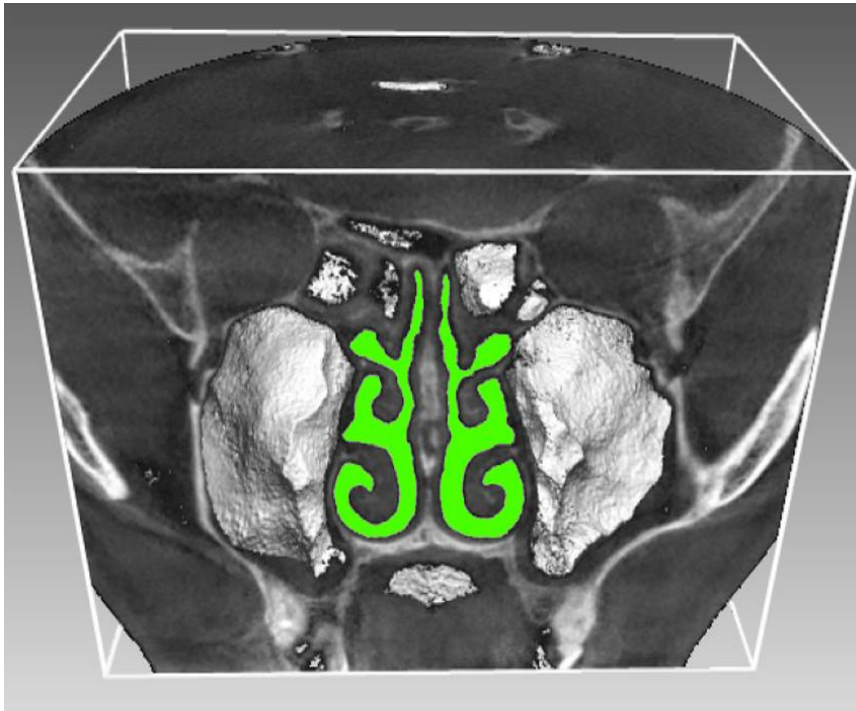


Рисунок 1.29 – Об'ємна воксельна модель верхніх дихальних шляхів

Приклад багаторакурсної візуалізації просторової моделі повітряних шляхів порожнини носа (пустотами показано кістково-хрящові структури, носові раковини) наводиться на рис. 1.30.

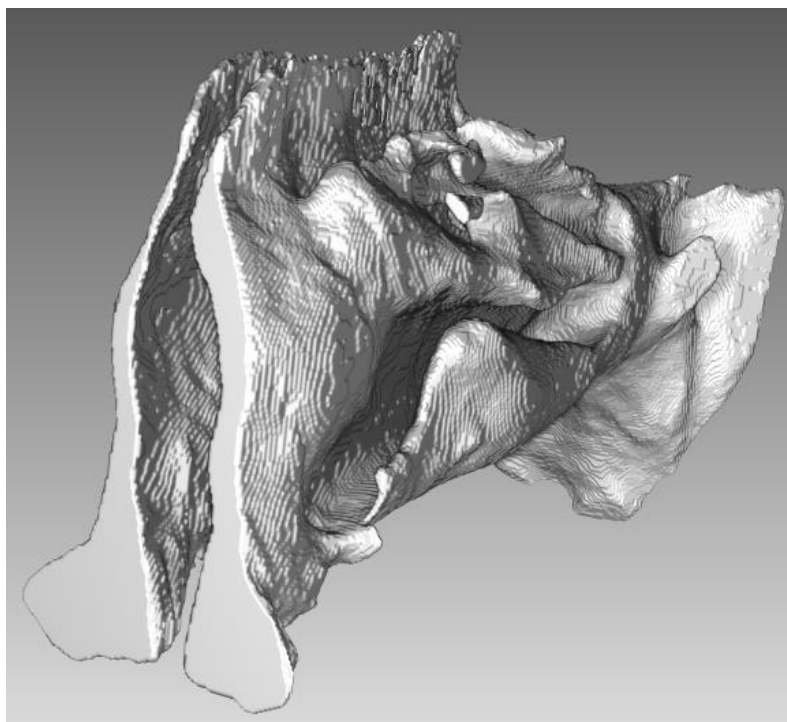


Рисунок 1.30 – 3D-візуалізація верхніх дихальних шляхів

Для багаторакурсної візуалізації об'ємних моделей застосовуються афінні перетворення координат вокселів:

$$\begin{cases} X = Ax + By + Cz + D; \\ Y = Ex + Fy + Gz + H; \\ Z = Kx + Ly + Mz + N, \end{cases}$$

де $A, B, \dots, N$ – константи;

(x, y, z) та (X, Y, Z) – координати вокселів до і після перетворення відповідно.

Під час обчислень використовується матрична форма подання перетворень в однорідних координатах [30].

Таким чином, представлено методи і апаратні засоби візуалізації нюхової щілини, за допомогою яких проводять коректну діагностику патологічних станів верхніх дихальних шляхів, зокрема нюховий апарат. А також розглянуто методи реконструкції, що дозволяють виявляти необхідну діагностичну інформацію про стан нюхової щілини.

Перспективним методом для вивчення функції нюху є візуалізація нюхової щілини, як об'єктивного методу діагностики. Також розглянуті методи дають можливість розробити алгоритми для формування оптимальних ендокірургічних доступів на основі моделювання процесів проведення оперативних втручань та післяопераційного контролю за станом пацієнтів і реабілітації.

1.6 Аналіз існуючих методів дослідження носового дихання

Носове дихання є основним, з точки зору фізіології, типом дихання, порушення якого може призводити як до зниження якості життя, так і серйозних ускладнень, хронічної гіпоксії мозку та інших патологічних станів. Тому, дослідження аеродинамічного носового опору, або його зворотної величини – повітряної провідності носа завжди було одним з першочергових завдань у класичній ринології, починаючи від найпростіших проб за Воячеком [63] з дослідження відхилення повітряним потоком під час видиху пушинки, яка розміщується у пристіку носа; тест Котле, що дозволяє суб'єктивно оцінити поліпшення носового дихання під час відтягування м'яких тканин щоби поблизу крила носа [63]; аналогічний тест Коля, за якого також досліджується носове дихання у разі розміщення у пристіку носа дерев'яної друзки або пуговчатого зонда [64]. Більш доказовою була проба Глятцеля, заснована на аналізі запотівання поверхні дзеркала, яке підноситься до ніздрів пацієнта під час видиху [63]. Розглянуті методи, з огляду на їхню якісність і відсутність доказовості, на рубежі четвертої промислової

революції, вже безумовно є анахронізмом, оскільки вони не засновані на кількісних критеріях і інтелектуальному аналізі інструментально вимірних діагностичних результатів.

В цей час найсучаснішим кількісним методом оцінки носового дихання є риноманометрія – метод, за якого проводяться вимірювання перепаду тиску на носовій порожнині і відповідна витрата повітря, що проходить через ніс [65, 66–68, 63]. Загальноприйнятий в останні два десятиріччя метод комп'ютерної риноманометрії [65–70] дозволяє оцінити величину порушення носового дихання шляхом визначення показника аеродинамічного носового опору у вигляді відношення перепаду тиску на носовій порожнині до значення об'ємної витрати повітря. Ця величина відповідно визначається в кПа/(л/с) або в Па/(см³/с) [71, 65–68]. Сучасні комп'ютеризовані риноманометри є складними електронними пристроями, які містять мініатюрні перетворювачі тиску і об'ємної витрати (або швидкості) повітряного потоку, що дозволяють за рахунок оригінальної обробки даних відображати графічні залежності параметрів повітряного потоку, що проходить через порожнину носа під час дихання. Саме за вимірюваними показниками і видом обробки вихідних даних класифікуються сучасні методи риноманометрії. Наприклад, ринорезистометрія є найбільш сучасним підходом, за якого аеродинамічний носовий опір вираховують не усереднено, а безпосередньо в кожній точці дихального циклу [65–66]. Розрізняють також активну і пасивну риноманометрію. В першому випадку вимірювання проводяться під час природного дихання пацієнта (найбільш фізіологічний), у другому – під час штучного нагнітання повітря.

Принципи риноманометрії з розміщення точок вимірювання тиску класифікують на передні і задні [66, 63]. Принцип передньої активної (під час природного дихання пацієнта) риноманометрії (ПАРМ) полягає в тому (рис. 1.31, а), що в одну з ніздрів вставляють вимірювальну трубку, яка пов'язана із входом перетворювача тиску, і герметичним obturatorом, у зв'язку з чим, ця половина носової порожнини не бере участі в процесі дихання. Перепад тиску при цьому визначають як різницю вимірних тисків на вході в ніс (у підмасковому просторі) і на виході з іншої половини носа (хоанальним). Одночасно також вимірюють витрату повітря і розраховують коефіцієнт аеродинамічного носового опору. Після вимірювання повторюють для протилежної половини носа. До недоліків методу передньої активної риноманометрії належить неточність обчислення загального носового опору, через почергову obturaцію половин носа та вазомоторної реакції, яка спричиняється слизовою оболонкою носової порожнини, що призводить

до рефлекторної зміни поперечних розмірів обтурованого носового ходу, протилежного досліджуваному, а також змінами в муковаскулярній системі носа в інтервалах між дослідженнями половин носа [63]. Для уточнення величини загального носового опору при цьому деякими авторами навіть пропонується введення поправкових коефіцієнтів ($k = 0,9$) в ході розрахунку еквівалентного аеродинамічного носового опору при поданні носової порожнини паралельними повітряними каналами [70].

Метод задньої активної риноманометрії (ЗАРМ) передбачає розміщення точки вимірювання тиску в носоглотці (рис. 1.31, б) за допомогою розміщеної в роті при щільно зімкнутих губах трубки. Дистальний край трубки при цьому не має викликати у досліджуваного блювотного рефлексу, що особливо важливо під час обстежень пацієнтів дитячого віку [63]. Для здійснення цього способу від пацієнта може знадобитися звикання до виконання дихальних маневрів шляхом тренування.

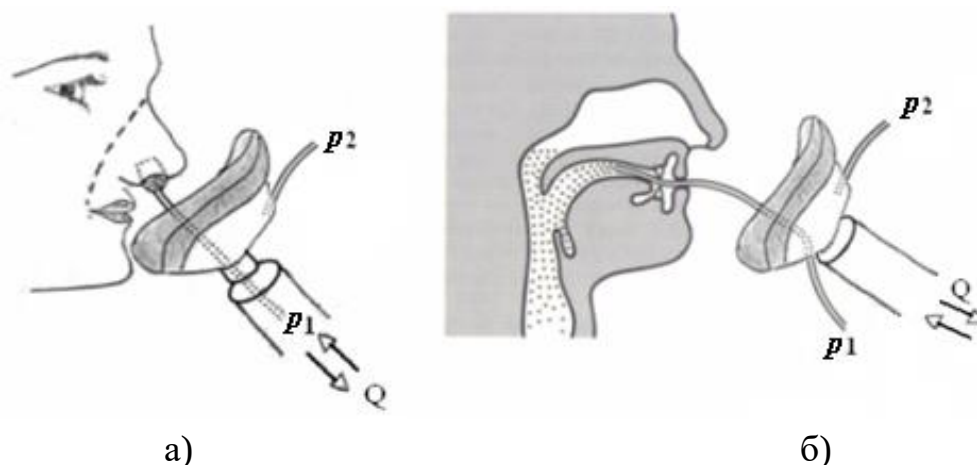


Рисунок 1.31 – Схеми розміщення перетворювачів тиску p при передній (а) і задній (б) активній риноманометрії (Q – витрати повітря) [53]

Незалежно від розташування точок вимірювання тиску і методик вимірювань, при риноманометрії передбачається проведення обов'язкових вимірювань і аналізу двох показників – перепаду тиску і витрати повітря під час дихання носом [69]. Методи, пов'язані з аналізом тільки одного з параметрів, наприклад, виключно витрати повітря, по суті, називаються ринофлоуметрією, назальною спірометрією або пневмотахометрією. Вони дозволяють лише порівняти витрати повітря, наприклад, під час носового і ротового дихання [69] і не дозволяють оцінювати величину коефіцієнта аеродинамічного носового опору. Альтернативними їм є пристрої, що дозволяють визначати динамічний

тиск у носовій порожнині шляхом введення вимірювальної трубки у відповідні ділянки носових ходів для визначення динамічного тиску [71–74] та встановлення відносних витрат повітря через носові ходи.

На сьогодні типовими представниками класу риноманометрії є класичний риноманометр ATMOS 300 фірми ATMOS Medical system GMB (Німеччина) [65, 75] (рис. 1.32, а), що випускається у різних модифікаціях вже майже два десятиріччя, сучасний риноманометр MERZ Rhino® (Німеччина) з мініатюрною маскою для обличчя і носа та автоматичною оцінкою великої кількості показників (рис. 1.32, б) [76].



а)



б)



в)



г)

Рисунок 1.32 – Сучасні риноманометри:

а – ATMOS 300 [75], б – MERZ Rhino [76],

в – Otopront RHINO-SYS [77], г – NR6 Rhinomanometer [78]

Також відомий апаратний комплекс Otopront RHINO-SYS (Німеччина), що становить конструктивну платформу (рис. 1.32, в), не тільки для рутинної риноманометрії, але й переносний модуль для ринофлоуметрії у цілодобовому режимі, а також систему RHINO-ACOUSTIC, призначену для акустичного

обстеження носової порожнини [77]. Ще одним аналогом є комп'ютерний пристрій NR6 Rhinomanometer (Великобританія), зображений на рис. 1.32, г [78].

Також інтерес становлять порівняно нові пристрої для тестування носового дихання, такі, як метаболограф Спіролан, робота якого базується на синхронному визначенні газового складу (концентрації кисню і вуглекислого газу) дихальної суміші та реєстрації обсягів вдиху/видиху (рис. 1.33, а) [79].

Типовий представник сучасних ринофлоуметрів – пікфлоуметр PNIF фірми GM Instruments (Великобританія), який дозволяє швидко оцінити прохідність носа. Він використовує трубку зі змінним діаметром, калібровану безпосередньо в літрах за хвилину, а також невелике індикаторне кільце, положення якого після дихального маневру чітко вказує на досягнуту максимальну витрату повітря (рис. 1.33, б) [80].



а)



б)

Рисунок 1.33 – Сучасні пристрої для тестування носового дихання:

а – метаболограф Спіролан [79], б – пікфлоуметр PNIF [80]

На кафедрі біомедичної інженерії ХНУРЕ у 2008–2009 рр. розроблено та запатентовано пристрій – комп'ютерний риноманометр КРМ для тестування носового дихання ТНДА з блоком перепадно-витратних характеристик ПРХ (рис. 1.34, б), що пройшов метрологічну атестацію як індивідуальний вимірювальний засіб [69, 81]. Даний прилад, заснований на принципі ЗАРМ, дозволив в науковому плані порівняти показники ПАРМ і ЗАРМ, і досліджувати вплив різних показників носового дихання на достовірність діагностики, особливо при форсованому режимі дихання [69, 81]. Також відома вітчизняна дослідна розробка 2013 р. – риноманометр «Optimus» [82, 83] фірми ХАІ-Медика, який за своїми можливостями є прямим аналогом риноманометрів ATMOS і Рінолан, що вже тривалий час не завозяться в Україну.

В останні два десятиріччя для оцінки геометричних характеристик порожнини носа використовується додатковий метод дослідження – акустична ринометрія, заснована на скануванні носової порожнини з частотою в діапазоні 150 Гц ÷ 10 кГц [84–86]. Дані акустичної ринометрії дозволили встановити,

що мінімальна площа носового ходу в нормі спостерігається в середньому на відстані близько 2 см від входу (в області носового клапана) і змінюється в діапазоні $0,62 \div 0,67 \text{ см}^2$, відповідно [87].



а)



б)

Рисунок 1.34 – Комп’ютерна риноманометрія ТНДА-ПРХ [69]:

а) вимірювальний блок; б) комплект змінних вимірювальних перетворювачів витрати повітря на основі витратоміра типу сопла Вентурі

За результатами досліджень багатьох авторів [84–90], дані акустичної ринометрії в цілому корелюють з даними КТ, риноманометрії, а також із суб’єктивною оцінкою пацієнтом ускладнення носового дихання, проте особливості методу і артефакти, що виникають, перешкоджають широкому застосуванню цього методу в клінічній практиці. Також відомі більш прості пристрої для механічного вимірювання розмірів носової порожнини на заданій глибині [91] і роботи, в яких оцінюються дихальні феномени методами спектрального аналізу даних звуків, що виникають під час дихання (аускультції) [92].

Не дивлячись на наявність досить великої кількості риноманометрів, результати функціонального тестування носового дихання мають низьку повторюваність, тому, незважаючи на інтенсивну роботу Міжнародного комітету стандартизації риноманометрії (International Committee on Standardization of Rhinomanometry) [66], існує досить велика кількість засобів і методів вимірювань, до теперішнього часу не вироблені чіткі критерії риноманометричної діагностики, особливо для методу ЗАРМ.

Проблема достовірності методів функціонального дослідження носового дихання полягає в тому, що застосування високоточних вимірювальних пристроїв не призводить до зниження помилок діагностики за відсутності еталона [93, 69]. Тому актуальними є методологічні завдання сучасної риноманометрії, які зводять до мінімуму похибки отримання і обробки даних, що усувають

грубі промахи одноразових вимірювань і усереднення даних. А відсутність однозначного зв'язку між анатомо-морфометричними показниками верхніх дихальних шляхів і функціональними результатами тестування носового дихання не дозволяє доказово інтерпретувати дані лише томографічних або риноманометричних досліджень, а тільки застосовувати їх комплексно [69].

Такий підхід як раз знайшов своє відображення в процесі комп'ютерного планування ринохірургічних втручань [31]. При цьому вивчається вплив анатомічних структур на функціональні показники носового дихання і можливості їх корекції з прогнозуванням функціонального результату з відновлення носового дихання [94–96]. У роботах [94, 95] досліджується фізіологічна роль перегородки носа, викривлення якої призводить не тільки до підвищення аеродинамічного опору в звуженому носовому каналі, а й в подальшому – до поступового звуження протилежної половини носа при компенсаторному збільшенні обсягу слизової оболонки носових раковин. Досліджується вплив додаткових пазух носа (зокрема, розмірів і розташування співустій) у формуванні аеродинамічного носового опору і розвитку патологічних станів [96–97], а також вплив локальних опорів повітряному потоку у разі характерних патологічних станів [33]. Показано, що «золотим стандартом» в ході діагностики патологічних процесів у навколونосових пазухах на сьогоднішній день є метод СКТ [98, 99].

Більшість досліджень спрямовано лише на оцінку відновлення носового дихання після проведеного лікування за даними об'єктивних методів обстежень (риноманометрії [100–106], акустичної ринометрії [107]). При цьому обґрунтовується необхідність визначення обсягу оперативного втручання і контролю аеродинамічних показників під час риносептопластики, показується важливість вивчення морфо-функціонального стану слизової оболонки носової порожнини для незалежної верифікації патологічних станів і ефективності проведеного лікування [108, 109]. Досліджуються характеристики слизової оболонки верхніх дихальних шляхів [110] з визначенням коефіцієнта щільності тканини і вплив морфології порожнини носа на повітряний потік під час дихання [111–113].

У роботах [109–118] також обґрунтовується необхідність використання комп'ютерного моделювання у ринології, проводиться вивчення геометричних характеристик носової порожнини і побудова аеродинамічних моделей верхніх дихальних шляхів за даними КТ. Проте, багато досліджень, що проводяться, носять теоретизований характер, а створені моделі мають значну обчислювальну складність, що ускладнює їх часте використання у клінічній практиці для оцінки функції носового дихання і для планування операцій.

Висновки до першого розділу

За результатами аналітичного огляду літератури встановлено, що:

- на цей час не існує доказових об'єктивних інструментальних методів діагностики дихально-нюхальних порушень;
- своєчасне виявлення порушень нюхової функції може сприяти ранній діагностиці різних захворювань, зокрема, пов'язаних з порушеннями носового дихання;
- дослідження дихальної та нюхальної функції виконується різними методами відокремлено один від одного;
- в ході діагностики дихально-нюхальних порушень та відповідному комп'ютерному плануванні ринологічних втручань необхідно застосовувати методи, які об'єднують функціональні результати дослідження носового дихання, та дані комп'ютерної томографії, що дозволяють виявляти локалізацію патологічного процесу;
- попередні дослідження аеродинаміки носової порожнини дозволили встановити режими течії повітря й діючі перепади тиску та витрати повітря під час різних режимів дихання, але не проводилися дослідження характеристик повітряного потоку на мікрорівні для вивчення його патологічного впливу на слизову оболонку носової порожнини.

Тому доцільним є створення методів і засобів для комплексного дослідження дихально-нюхальної функції на основі комплексування даних риноманометрії та ольфактометрії, що дозволить доказово визначати порушення нюху на основі досліджень характеристик повітряного потоку через носову порожнину під час дії відповідних одоривекторів, а також визначити характеристики ламінарного граничного шару повітряного потоку та співвідношення його товщини до величини неоднорідностей слизової оболонки під час різних режимів дихання.

Перелік джерел посилань до вступу та першого розділу

1. Руководство по ринологии / Под ред. Г.З. Пискунова. – М.: Литтерра, 2011. – 960 с.
2. Jankowski, R. Olfaction in patients – with nasal polyposis: effects of systemic steroids and radical ethmoidectomy with middle turbinate resection (nasalisation) / R. Jankowski, C. Bodino // Rhinology. 2003. – Vol. 41. – P. 220–230.

3. Морохоев В.И. Ольфактометрия в клинической практике / В.И. Морохоев // Научно-практический медицинский журнал «Практическая медицина». – 2011. – № 3. – С. 34–36.
4. Домрачев А.А. Об исследовании обонятельного анализатора / А.А. Домрачев, В.Ю. Афонькин // Вестник оториноларингологии. – 2002. – №2 – С. 45–46.
5. Смбатян А.С. Диагностика обонятельного анализатора у пациентов с атрофическим ринитом / А.С. Смбатян, С.Г. Вахрушев. // Российская оториноларингология. – 2016. – №1. – С. 88–93.
6. Лопатин А.С. Современные методы исследования обонятельного анализатора. Динамика функции обоняния у пациентов с полипозным риносинуситом / А.С. Лопатин. // Актуальные проблемы клинической оториноларингологии. – 2014. – С. 55–59.
7. Scadding, G. Diagnostic tools in Rhinology EAACI position paper / G. Scadding, P. Hellings, I. Alobid, C. Bachert, W. Fokkens et al. // Clinical and Translational Allergy. – 2011. – 1:2, P. 1–39.
8. Nosova Ya. Biotechnical system for integrated olfactometry diagnostics / Ya.V. Nosova, O.G. Avrunin, V.V. Semenets // Innovative technologies and scientific solutions for industries. – 2017. – No. 1 (1). – P. 64 – 68. doi:10.30837/2522-9818.2017.1.064
9. Avrunin O. Olfactometry diagnostic at the modern stage / O. Avrunin, N. Shushlyapina, Y. Nosova, O. Bogdan. // Bulletin of NTU «KhPI». Series: New solutions in modern technologies. – Kharkiv: NTU «KhPI». – 2016. – №12(1184). – P. 95–100.
10. Аврунін О.Г. До аналізу методів дослідження нюху в оториноларингології / О.Г. Аврунін, Я.В. Носова, Н.О. Шушляпіна. // Матеріали першої міжуніверситетської наук.-практ. конф. з міжнародною участю «Сучасний стан та перспективи біомедичної інженерії» – Київ. – 2017. – С. 17–18.
11. Nosova Y.V. A tool for researching respiratory and olfaction disorders / Y.V. Nosova, K.I. Faruk, O.G. Avrunin. // Telecommunications and Radio Engineering. – 2018. – №77(15). – С. 1389–1395. doi: 10.1615/TelecomRadEng.v77.i15.90
12. Носова Я.В. Некоторые аспекты разработки способа повышения объективности ольфактометрических исследований / Я.В. Носова, В.И. Шапошникова. // 6-й Международный радиоэлектронный форум «Прикладная радиоэлектроника. Состояние и перспективы развития»,

МРФ-2017. Конференция «Проблемы биомединженерии. Наука и технологии». Сб. науч. тр. – Харьков: АНПРЭ, ХНУРЭ, Изд. «Точка». – 2017. – С. 19–20.

13. Аврунин О.Г. Возможности доказательного тестирования обонятельной функции на основе риноманометрических данных / О.Г. Аврунин, Я.В. Носова. // Вимірювальна та обчислювальна техніка в технологічних процесах: Матеріали XVII міжнар. наук.-техн. конференції; Одес.нац. акад. зв'язку ім. О.С. Попова. – Одеса – Хмельницький : ХНУ, 2017. – С. 127.

14. Nosova Ya. The possibilities for objective diagnostic of olfactory disturbance / Ya. Nosova, N. Shushliapina. // Economics, science, education: integration and synergy: materials of international scientific and practical conference Bratislava, 18-21 Janury 2016.: in 3V. – V.3 – K.: Publishing outfit «Center of educational literature», 2016. – P. 107–108.

15. Носова Я.В. Устройство для тестирования респираторно-обонятельных нарушений / Я.В. Носова, Х.И. Фарук, А.В. Бережная. // 20-й Ювілейний Міжнародний молодіжний форум «Радіоелектроніка та молодь в ХХІ столітті». Зб. матеріалів форуму. Т. 1. – Харків: ХНУРЕ. 2016. – С. 132–133.

16. Носова Я.В. Разработка конструкции ольфактометрической насадки / Я.В. Носова, О.Г. Аврунин, В.В. Семенец. // Збірник наукових праць Харківського національного університету Повітряних Сил. – Х.:ХУПС. – 2017. – Вип. 2(51). – С. 166-169.

17. Пристрій для тестування респіраторних порушень нюху: пат. 110452 С2 Україна: МПКА61В 5/08(2006.01) / Аврунін О.Г., Журавльов А.С., Шушляпіна Н.О., Носова Я.В., Фарук Х., заявник та патентовласник Харківський національний університет радіоелектроніки. – № a201500603; заявл. 26.01.2015; опубл. 10.06.2015, Бюл. №11 – 4 с.

18. Розробка пристрою кількісної оцінки нюхальних порушень людини / О.Г. Аврунін, Я.В. Носова, Т.В. Носова, Н.О. Шушляпіна. // Вітчизняні інженерні розробки для охорони здоров'я: матеріали науково-практичної конференції біомедичних інженерів і технологів України. – 2016. – С. 13–14.

19. Носова Я.В. Формализация показателей обонятельной чувствительности при поддержке принятия решений для ольфактометрической диагностики / Я.В. Носова, О.Г. Аврунин. // Вимірювальна та обчислювальна техніка в технологічних процесах: Матеріали XVIII міжнар. наук.-техн. конференції (8–13 червня 2018 р., м. Одеса); Одес. нац. акад. зв'язку ім. О.С. Попова. – 2018. – С. 142–144.

20. Calculation of Weight Indicators of the Importance of Using Odorivectors for the Purpose of Formalizing Olfactometry Diagnosis / Y.V. Nosova,

O.S. Shevchenko, S.A. Khudaieva, I.A. Younouss. // International Academy Journal. Web of Scholar. – 2018. – №7(25), Vol. 1. – P. 20–22.

21. Носова Я.В. Анализ энергетических характеристик носового дыхания при ольфактометрических исследованиях / Я.В. Носова, Хушам Фарук, Н.О. Шушляпина. // Материалы XIII Международной научно-технической конференции «Физические процессы и поля технических и биологических объектов», 07–09 ноября, 2014 г., Кременчуг. – Кременчуг: КрНУ, 2014. – С. 83.

22. Носова Я.В. Модуль оценки функции обоняния у человека. [Электронный ресурс] / Я.В. Носова, Н.О. Шушляпина, О.Г. Аврунин // Биомедицинская инженерия и электроника. – 2015. – №1. URL: www.es.rae.ru/biofbe/201-991

23. Спосіб підвищення об'єктивності ольфактометричних досліджень: пат. 110453 С2 Україна: МПК А61В5/08(2006.01) / Аврунін О.Г., Журавльов А.С., Шушляпіна Н.О., Носова Я.В., Фарук Х., заявник та патентовласник Харківський національний університет радіоелектроніки. – № а201500604; заявл. 26.01.2015; опубл. 25.05.2015, Бюл. №10 – 2 с.

24. Носова Я.В. Возможности автоматизированного определения порога ощущения одоривектора при риноманометрической оценке обонятельной чувствительности / Я.В. Носова, О.Г. Аврунин, Т.В. Жемчужкина // Вестник НТУ «ХПИ», Серия: Новые решения в современных технологиях. – Харьков: НТУ «ХПИ». – 2018. – № 26 (1302). – Т. 2. – С. 31–36. doi: 10.20998/2413-4295.2018.26.29

25. Носова Я.В. Определение микрохарактеристик воздушного потока в носовой полости при дыхании / Я.В. Носова, О.Г. Аврунин, Х.И. Фарук. // Вестник НТУ «ХПИ», Серия: Новые решения в современных технологиях. – Харьков: НТУ «ХПИ». – 2018. – № 16 (1292). – С. 122–127. doi: 10.20998/2413-4295.2018.16.19

26. Aerodynamic features of the olfactory area in nasal breathing / Y.V. Nosova, O.G. Avrunin, N.O. Shushliapina, I.A. Younouss. // Science Review. – 2017. – №7(7). – P. 27–30.

27. Пат. 111311 С2Україна: МПК А61В 5/08(2006.01), А61В 5/087 (2006.01), А61В 34/10 (2016.01), G09В 23/28(2006.01). Спосіб визначення ступеня впливу повітряного потоку на слизову оболонку носової порожнини: / Аврунін О.Г., Безшапочний С.Б., Журавльов А.С., Шушляпіна Н.О., Лобурець В.В., Носова Я.В., Тимкович М.Ю., Фарук Х., заявник та патентовласник Харківський національний університет радіоелектроніки. – № а201507110; заявл. 16.07.2015; опубл. 26.10.2015, Бюл. №20 – 5 с.

28. Носова Я.В. Особенности аэродинамики обонятельной области / Я.В. Носова, О.Г. Аврунин. // Актуальні проблеми автоматики та приладобудування: Матеріали Міжнарод. наук.-техн. конфер., 07–08 грудня 2017 р. / Є.І. Сокол (голова оргком.) – Х.: ФОП Мезіна В., 2017. – С. 77–78.
29. Носова Я.В. Определение надежности ольфактометрических измерений / Я.В. Носова, О.Г. Аврунин, Н.О. Шушляпина. // XVI Міжнародна наук.-тех. конференція «Фізичні процеси та поля технічних і біологічних об'єктів»: матеріали конференції. – Кременчук: КрНУ – 2017– С. 79–80.
30. Носова Я.В. Визуализация обонятельной щели / Носова Я.В., Шушляпина Н.О., Носова Т.В. // Сб. научных трудов «Вестник НТУ «ХПИ»: Нові рішення в сучасних технологіях №39 – Вестник НТУ «ХПИ», 2015.
31. Principles of computer planning in the functional nasal surgery / [O.G. Avrunin, Y.V. Nosova, N.O. Shuhlyapina et al.]. // Przegląd Elektrotechniczny. – 2017. – №1(3). – Р. 142–145. doi: 10.15199/48.2017.03.32
32. Avrunin O.G., Method of expression of certain bacterial microflora mucosa olfactory area / O.G. Avrunin, N.O. Shushlyapina, Y.V. Nosova, W. Surtel, A. Burlibay, M. Zhassandykyzy // Proc. SPIE 9816, Optical Fibers and Their Applications. – 2015. – 98161L doi: 10.1117/12.2229074
33. Study of the air flow mode in the nasal cavity during a forced breath / [O.G. Avrunin, Y.V. Nosova, V.G. Paliy та ін.]. // Proc. SPIE, Photonics Applications in Astronomy, Communications, Industry, and High Energy Physics Experiments. – 2017. – №10445, 104453H doi: 10.1117/12.2280941
34. Nosova Ya. The use of statistical characteristics of measured signals to increasing the reliability of the rhinomanometric diagnosis / Ya. Nosova, N. Shushliapina, S.V. Kostishyn, L.G. Koval, Z. Omiotek, et al. // Proc. SPIE 10031, Photonics Applications in Astronomy, Communications, Industry, and High-Energy Physics Experiments. – 2016. – 100312M.
35. Носова Я.В. К вопросу о формализации диагностики обонятельных нарушений / Я.В. Носова // Бионика интеллекта. – 2017. – №2 (89). – С. 183–187.
36. Huart C. Plasticity of the Human Olfactory System: The Olfactory Bulb / C. Huart, P. Rombaux, T. Hummel // Molecules. – 2013. – № 18, P. 11586–11600.
37. Sensation & perception / J.M.Wolfe, K.R. Kluender, D.M. Levi, L M. Bartoshuk. – Massachusetts: Sunderland, 2015. – 548 с. – (Sinauer Associates).
38. Богданов В.В. Анатоомофизиологические особенности обонятельного анализатора и современные методы диагностики нарушений обоняния / В. Вас. Богданов, А.В. Завадский, В. Влад. Богданов. // Ринологія. – 2013. – №3. – С. 65–82.

39. Кицера А.Я. Диагностика и лечение нарушений обоняния (методические рекомендации для практических врачей – оториноларингологов). – Львов, 1976. – 15 с.
40. Kim W.S. The Current Status of Evaluation Technologies for the Function of Human Olfaction / W.S. Kim, D.P. Jang, In Y. Kim // Hanyang Med Rev. – 2014. – №34, P. 120–124.
41. Huart C. Plasticity of the Human Olfactory System: The Olfactory Bulb / C. Huart, P. Rombaux, T. Hummel // Molecules. – 2013. – № 18, P. 11586–11600.
42. Muirhead N. Is The University Of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT) Valid for the UK Population? / N. Muirhead, E. Benjamin, H. Saleh // Rila Publications Ltd. The Otorhinolaryngologist. – 2013. – 6(2), P. 99–103.
43. Briner H.R. Simmen D: Smell diskettes as screening test of olfaction / H.R. Briner, D. Simmen // Rhinology. – 1999. – 37(4):145-8.
44. Persistent allergic rhinitis has a moderate impact on the sense of smell, depending on both nasal congestion and inflammation / Guilemany J.M., A. Garcia-Pinero, I. Alobid, S. Cardelus, S. Centellas, J. Bartra, et al. // Laryngoscope. – 2009. – 119(2):233-8.
45. Hummel T. Normative data for the Sniffing sticks 35 including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: an upgrade based on a group of more than 3,000 subjects / T. Hummel, G. Kobal, H. Gudziol, A. Mackay-Sim // Eur Arch Otorhinolaryngol. – 2007. – P. 237–243.
46. Спосіб визначення нюхової активності людини: Патент на корисну модель 84393, А61В 5/0205 Беспалова С.В., Говта М.В., Котлярова І.В., Кузьменко Ю.О. Публікація відомостей про видачу патенту: 25.10.2013, Бюл. № 20.
47. Способ проведения пороговой ольфактометрии : пат. 2169364 РФ кл. G01N 33/15, А61В 10/00, А61J 1/06. Домрачев А.А.; Афонькин В.Ю.; Савченков Ю.И.; Амельчугов СП.; Эрлих И.А. – № 99123781/14: Заявл. 10.11.1999: Опубл.: 20.06.2001.
48. Longer latency of sensory response to intravenous odor injection predicts olfactory neural disorder / Kikuta S., Matsumoto Y., Kuboki A., Nakayama T., Asaka D., Otori N. and others // Scientific Reports 6. – 2016. – 35361
49. Fukasawa A. Olfactory Measurement Method at Health checkup with Olfactory Display using Pulse Ejection / Aya Fukasawa, Kenichi Okada // International Journal of Informatics Society. – 2013. – 5, P. 13–19.
50. Пат. US20160095544 A1, US 14/783,510 Hand held smell test / Dominick Daniel Martino; заявник та патентовласник Sonosonics Inc. – PCT/US2014/032449; заявл.1.04.2014; опубл.7.04.2016.

51. Патент на полезную модель 51483 РФ МПКА61В19/00 (2006.01) / Борисенко Г.Н., Анготоева И.Б., Борисенко С.М.; заявитель и патентообладатель ГОУ ДПО РМАПО Росздрави. – 2005120495/22 заявл. 01.07.2005; опубл. 27.02.2006.
52. Пат. 2333719 С1 МПК А61В 5/08 (2006.01). Ольфактометр / Манташьян П.Н.; заявитель и патентообладатель Манташьян Павел Николаевич. – № 2007118466/14; заявл. 17.05.2007; опубл. 20.09.2008, Бюл. № 26.
53. Пат. 2151569 С1 МПК А61В 19/00 (2000.01). Ольфактометр / Демина Е.Н., Шеврыгин Б.В., Карпова Е.П.; заявитель и патентообладатель Российская медицинская академия последипломного образования. – № 98119996/14; заявл. 05.11.1998; опубл. 27.06.2000, Бюл. № 18.
54. Майоров В. Восприятие запахов / В. Майоров // Наука и жизнь. – 2007. – № 2. – С. 64–69.
55. Болезни уха, горла, носа в детском возрасте: национальное руководство: краткое издание / под ред. М.Р. Богомильского, В.Р. Чистяковой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 544 с.
56. Keller A. Hidden consequences of olfactory dysfunction: a patient report series / Andreas Keller, Dolores Malaspina // BMC Ear, Nose and Throat Disorders. – 2013. – 13:8. – Р. 20.
57. Меркулов О.А. Эндоскопически ассистированный эндоназальный поход в хирургическом лечении эстезионейробластомы у детей / О.А. Меркулов // Опухоли головы и шеи. – Москва, 2012. – № 1. – С. 37–41.
58. Оториноларингология / Н.С. Алексеева, Л.Ф. Азнабаева, В.Ф. Антонив и др. / Под ред. В.Т. Пальчуна. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009 – 954 с.
59. Савватеева Д.М. Клинические особенности периферических обонятельных расстройств: автореф. дис. канд. мед. наук : 14.01.03 / Первый Моск. гос. мед. ун-т им. И. М. Сеченова. – Москва: 2011. – 24 с.
60. Аврунин О.Г. Визуализация верхних дыхательных путей по данным компьютерной томографии / О.Г. Аврунин // Радиоэлектроника и информатика. – 2007. – № 4. – С. 119–122.
61. Hirabayashi H. Comparison between stereotactic CT and MRI coordinates of pallidal and thalamic targets using the Laitinen noninvasive stereoadapter / H. Hirabayashi, M.I. Hariz, M. Fagerlund // Stereotact. funct. neurosurg. – 1998. – Vol. 71, № 3. – Р. 117–130.
62. Kwon J. Comparative computation of orbital volume from axial and coronal CT using three-dimensional image analysis / J. Kwon, J. Barrera, S. Most. // Ophthal. Plast. Reconstr. Surg. – 2010. – № 26 (1). – Р. 26–29.

63. Бабияк В.И. Клиническая оториноларингология. Руководство для врачей / В.И. Бабияк, Я.А. Накатис. – СПб.: Гиппократ. – 2005. – 800 с.
64. Керн Ю.Б. Хирургия носового клапана / Ю.Б. Керн, Т.Д. Уонг // Российская ринология. – 1995. – № 1. – С. 4–31.
65. Bachmann W. Obstructed nasal breathing. Basis investigation: history, inspection, rhinomanometry, allergy [Электронный ресурс] / W. Bachmann. – 2001. – 31 с. – Режим доступа: <http://www.atmosmed.de> – Загл. с экрана.
66. Clement P.A. Standardisation Committee on Objective Assessment of the Nasal Airway. Consensus report on acoustic rhinometry and rhinomanometry / P.A. Clement, F. Gordts // Rhinology. – 2005. – № 43. – P. 169–179.
67. Cole P. Rhinomanometry / P. Cole, R. Roithmann // Ch. in Book Diseases and sinuses: Humana Press inc. – 1996. – P. 451–468.
68. Cole P. Contemporary rhinomanometry / P. Cole, R. Fenton // J Otolaryngol. – 2006. – № 35(2). – P. 83–87.
69. Аврунин О.Г. Методы и средства функциональной диагностики внешнего дыхания: монография / О.Г. Аврунин, Р.С. Томашевский, Х.И. Фарук. – Харьков, ХНАДУ. – 2015. – 208 с.
70. Naito K. Unilateral and bilateral nasal resistances: a supplement / K. Naito, P. Cole, D. Humphrey // Rhinology. – 1990. – № 28(2). – P. 91–95.
71. Аврунин О.Г. Принципы компьютерного планирования функциональных оперативных вмешательств / О.Г. Аврунин // Технічна електродинаміка, тем випуск «Силова електроніка та енергоефективність». – 2011. – Ч. 2. – С. 293–298.
72. Пат. 50463А Україна: МПК А61В5/08. Ринопневмометр / Мітін Ю.В., Джурко Д.Р., Чернов А.Б. Заявитель и патентообладатель Національний медичний університет ім О.О. Богомольця. – № 2002010447; заявл. 17.01.2002; опубл. 15.10.2002, Бюл. № 10.
73. Пат. 2008799 РФ МПК А61В5/08. Устройство для определения проводимости носовых ходов / Лайко А.А., Лысый В.А., Момот А.Д. Заявитель и патентообладатель Лайко А.А., Лысый В.А., Момот А.Д. – № 4918878/14; заявл. 08.01.1991; опубл. 15.03.94, Бюл. № 5.
74. Борзов Е.В. Исследование носового дыхания методом компьютерной пневмотахометрии / Е.В. Борзов, С.Б. Лопатин // Российская ринология. – 1996. – № 2–3. – С. 42–43.
75. Синус-катетер ямик в терапии синуситов у детей / В.В. Шиленкова, В.С. Козлов, Л.Л. Державина, А.А. Шиленков // Российская ринология. Научно-практический журнал. – 2003. – № 3. – С. 7–12.

76. Риноманометр MERZ Rhino. – [Электронный ресурс] / Режим доступа: <https://www.merz-medizintechnik.de/hno-diagnostik/rhinomanometrie/merz-rhino> – Загл. с экрана.
77. Otopront rhino-sys риноманометр, германия – [Электронный ресурс] / Режим доступа: http://www.dealmed.ru/rinomanometr_otopront_rhino_sys.html – Загл. с экрана.
78. NR6 Rhinomanometer – [Электронный ресурс] / Режим доступа: <https://gm-instruments.com/products/nasal-measurements/nr6-rhinomanometer> – Загл. с экрана.
79. Метаболограф «СПИРОЛАН-М» – [Электронный ресурс] / Режим доступа: <http://медоборудование.com/katalog/product/metabolograf-spirolan-m> – Загл. с экрана.
80. Peak Nasal Inspiratory Flow (PNIF) Meter – [Электронный ресурс] / Режим доступа: <https://gm-instruments.com/products/nasal-measurements/pnif-meter> – Загл. с экрана.
81. Аврунин О.Г. Обоснование основных медико-технических требований для проектирования многофункционального риноманометра / О.Г. Аврунин, А.И. Бых, В.В. Семенец // Сборник научных трудов 3-й международной научной конференции «Функциональная компонентная база микро-, опто- и нано-электроники». – Харьков, ХНУРЕ. – 2010. – С. 280–281.
82. Yerokhin A.L. Software and Hardware Systems for Rhinomanometric research «Optimus» / A.L. Yerokhin, A.S. Nechiporenko, O.G. Garyuk, V.V. Chmovzh // Міжнародна українсько-японська конференція з питань науково-промислового співробітництва, Одеса.– 2013.– С. 74–77.
83. Нечипоренко А.С. Критерий идентификации фаз носового дыхательного цикла / А.С. Нечипоренко, О.Г. Гарюк // Вісник НТУ «ХПІ». – 2013. – №19 (992).– С. 106–112.
84. Евсеева В.В. Акустическая ринометрия и риноманометрия/ В.В. Евсеева // Российская ринология. – 2005. – № 1. – С. 22–26.
85. Acoustic rhinometry in the evaluation of nasal obstruction / R. Roithmann, P. Cole, J. Chapnik et al. // Laryngoscope. – 1995.– № 105. – P. 275–281.
86. Nasal airway volume and resistance to airflow / G. Zhang, P. Solomon, R. Rival et al. // Am. J. Rhinol. – 2008. – № 22(4). – P. 371–375.
87. Пискунов В.С. Исследование аэродинамики воздушного потока в полости носа / В.С. Пискунов // Российская ринология. – 2000.– № 2.– С. 12–15.
88. Acoustic rhinometry, rhinomanometry, and the sensation of nasal patency: a correlative study // R. Roithmann, P. Cole, J. Chapnik et al. // J Otolaryngol. – 1994. – № 23(6). – P. 454–458.

89. Nasal cavity geometry measured by acoustic rhinometry and computed tomography / L. Gilian, A. Coste, F. Ricolfi et al. // Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. – 1997. – 123(4). – P. 401–405.
90. Correlation between subjective assessment and objective measurement of nasal obstruction/ G. Zhang, R. Fenton, R. Rival et al. // Zhonghua. – 2008. – №43(7). – P. 484–489.
91. Николенко В.Н. Способ определения размеров хоан и носовых ходов на всем их протяжении / В.Н. Николенко, Л.А. Гооге, В.Н. Сальников // Вісник проблем біології і медицини. – 2003. – № 4. – С. 14–15.
92. Фесечко В.А. Анализ звуков дыхания с помощью спектров высших порядков / В.А. Фесечко, А.С. Порева. // Электроника и связь. – 2011. – №2. – С. 119–125.
93. Щапов П.Ф. Повышение достоверности контроля и диагностики объектов в условиях неопределенности: монография / П.Ф. Щапов, О.Г. Аврунин. – Харьков: ХНАДУ, 2011. – 192 с.
94. Вишняков В.З. Анатомические варианты строения полости носа и околоносовых пазух при компьютерной томографии / В.З. Вишняков // Вестник оториноларингологии. – 2003. – № 2. – С. 14.
95. Пискунов С.З. Физиологическая и патофизиологическая роль перегородки носа / С.З. Пискунов, Г.З. Пискунов. // Рос. ринология. – 2003. – № 4. – С. 6–8.
96. Александров А.Н. Роль околоносовых пазух в формировании носового сопротивления / А.Н. Александров // Рос. ринология. – 1994. – №2. – С. 50–51.
97. Исследование воздухообмена верхнечелюстных и лобных пазух в процессе лечения гайморитов и фронтитов / С.П. Разиньков, В.Ю. Грисько, А.А. Лашина и др. // Российская ринология. – 1998. – № 2. – С. 23.
98. Писарев Е.Н. Опыт применения рентгеновской компьютерной томографии в диагностике заболеваний околоносовых пазух / Е.Н. Писарев, Ю.А. Рылкин, А.И. Сызганов. // Рос. Ринология. – 1998. – № 2. – С. 21.
99. Draf W. Imaging in Treatment Planning for Sinonasal Diseases / W. Draf, R. Maroldi, P. Nicolai // Springer-Verlag Berlin Heidelberg. – 2005. – 312 p.
100. Денситометрия как новый метод оценки эффективности устранения последствий травм параназальных синусов / А.С. Журавльов, М.В. Калашник, М.И. Яценко, О.Г. Аврунин. // Матеріали щорічної конференції Українського наукового медичного товариства оториноларингологів. – Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 2003. – № 3-с. – С. 178–179.

101. Юнусов А.С. Передняя активная риноманометрия при деформации перегородки носа у детей старшей возрастной группы / А.С. Юнусов, О.И. Попова // Российская ринология. – 2009. – № 2. – С. 118.
102. Садыхов Ф.А. Компьютерная риноманометрия в выборе оптимального метода лечения хронических ринитов / Ф.А. Садыхов // Материалы итоговой конференции военно-научного общества слушателей и ординаторов I факультета. – СПб.: ВМедА. – 2006. – С. 170.
103. Ульянов Ю.П. Септопластика под контролем аэродинамики носа / Ю.П. Ульянов // Врач. – 2000. – № 6. – С. 28–31.
104. Говорун М.И. Основные принципы оценки качества хирургического вмешательства в полости носа / М.И. Говорун, К.В. Герасимов, Ф.А. Садыхов // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 2006. – № 5. – С. 97.
105. Говорун М.И. Компьютерная риноманометрия как инструмент системы качества медицинской помощи в ринологии / М.И. Говорун, Ф.А. Садыхов // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 2006. – № 3с. – С. 198–199.
106. Журавлев А.С. Сравнение диагностических возможностей методов оценки дыхательной функции верхних дыхательных путей / А.С. Журавлев, О.Г. Аврунин, Ю.М. Калашник. // Матеріали наукової конференції «Сучасні методи діагностики і лікування хронічних запальних захворювань ЛОР-органів». – Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 2012. – № 3с. – С. 78–79.
107. Grymer L. -F. Reduction rhinoplasty and nasal patency: change in the cross-sectional area of the nose evaluated by acoustic rhinometry / L. -F. Grymer // Laryngoscope. – 1995. – № 105. – P. 429–431.
108. Пелишенко Т.Г. Методы оценки состояния слизистой оболочки носа и ее функций у больных с заболеваниями носа и околоносовых пазух до и после хирургического вмешательства / Т.Г. Пелишенко, Г.З. Пискунов // Рос. ринология. – 2002. – № 4. – С. 31–34.
109. Серебрякова И.Ю. Диагностика состояния слизистой оболочки нижних носовых раковин при гипертрофии / И.Ю. Серебрякова, А.С. Юнусов // Рос. ринология. – 2003. – №2. – С. 30.
110. Пат. № 2240028 РФ, МПК А61В1/233. Устройство для определения плотности слизистой оболочки носовых раковин и способ его использования / Островский А.И., Цепляев М.Ю.; заявитель и патентообладатель Амурская государственная медицинская академия. – № а201005086; заявл. 16.04.2003; опубл. 20.11.2004.

111. Mlynski G. Nasal Physiology and Pathophysiology of Nasal Disorders. In Nasal Physiology and Pathophysiology of Nasal Disorders / Ed. T. Metin Cınerci. – Springer, 2013. – Pp. 257–272.
112. Correlation of nasal morphology and respiratory function / G. Mlynski, S. Grutzenmacher, S. Plontke et al. // Rhinology. – 2001. Rhinology. – № 39(4). Rhinology. – 197–201.
113. Grutzenmacher S., Mlynski R., Lang C., Scholz S., Saadi R., Mlynski G. The Nasal Airflow in Noses with Septal Perforation: A Model Study // ORL. Rhinology. – 2005. Rhinology. – № 67. Rhinology. – P. 142–147.
114. Vogt K. 4-Phase-Rhinomanometry Basics and Practice / K. Vogt, A.A. Jalowayski // Rhinology. – 2010. – № 21. – P. 1–50.
115. Форма носовой полости и структура течения воздуха в носу человека результаты численного моделирования / В.М. Фомин, В.Л. Ганимедов, М.И. Мучная и др. // Вестник Нижегородского ун-та им. Н.И. Лобачевского. – 2011. – № 4 (2). – С. 410–412.
116. Исследование течения воздуха в носовой полости человека / В.М. Фомин, В.Н. Ветлуцкий, В.Л. Ганимедов и др. // ПМТФ. – 2010. – Т. 51. – № 2. – С. 107–115.
117. Воронин А.А. Численное моделирование турбулентного потока воздуха с использованием метода отсоединенных вихрей / А.А. Воронин, Г.Н. Лукьянов, Е.В. Фролов. // Научно-технический вестник информационных технологий, механики и оптики. – 2014. – № 1 (89). – С. 187–192.
118. Прісич О.Ю. Метод тестування носового дихання для оцінки потенційних можливостей спортсменів / О.Ю. Прісич, Г.П. Грохова, О.Г. Аврунін. // Матеріали 3 Міжнародної науково-технічної конференції «Актуальні проблеми автоматики та приладобудування». – Харків. – 2020. – С. 74–75.