

## **Отзыв**

**официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Авакяна Гагика Норайровича на диссертационную работу Пономаревой Татьяны Анатольевны «Обонятельные нарушения при болезни Паркинсона», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – Нервные болезни, 14.01.03 – Болезни уха, горла и носа.**

### **Актуальность темы выполненной работы**

Возрастающая распространенность нейродегенеративных заболеваний, в том числе болезни Паркинсона (БП), диктует необходимость исследования возможностей различных лабораторно-инструментальных методов в диагностике данных заболеваний. Идет поиск информативных биомаркеров, специфичных для болезни Паркинсона. Патоморфологические исследования мозга показывают, что БП имеет сложную динамику патологического процесса и развивается по стадиям, начинаясь с обонятельных луковиц и каудальных отделов ствола головного мозга. Эти изменения в значительной степени «скрыты» и на протяжении многих лет составляют латентную стадию болезни. Лишь спустя годы происходит вовлечение в патологический процесс нейронов черной субстанции, что и определяет появление характерных для БП двигательных нарушений. В ряду сенсорных расстройств, свойственных БП, одними из наиболее характерных являются обонятельные нарушения. Среди пациентов с БП подобные сенсорные нарушения выявляются в 70–90% случаев. При использовании специальных обонятельных тестов оказалось, что большинство пациентов БП имеют ольфакторную дисфункцию. Согласно работам последнего времени, с помощью количественной оценки нарушений обоняния возможно выявление лиц, находящихся в ранней (премоторной) стадии развития нейродегенеративного процесса.

Все вышесказанное объясняет важность исследования обонятельной функции как изолированно, так и в сочетании с другими лабораторно-инструментальными методами исследования, направленными на идентификацию тех или иных премоторных симптомов. В настоящее время исследование обоняния входит во многие применяемые в мире алгоритмы популяционного скрининга лиц, предрасположенных к развитию БП и потенциально нуждающихся в проведении превентивной нейропротекторной терапии.

Один из наиболее распространенных методов количественного обонятельного тестирования – мультипробирочный Сниффин-Стикс тест (ССТ), позволяющий выявить данные сенсорные нарушения. Поскольку специфичность теста не столь велика, трактовка результатов должна проводиться в контексте сопоставления с другими методами исследования и диагностическими критериями БП. Требуется уточнения прогностическая значимость выявления гипо- и аносмии, а также его роль в дифференциальной диагностике с фенотипически близкими заболеваниями, в первую очередь – с эссенциальным тремором. Не определено место ССТ и других обонятельных тестов в диагностике БП и не сформулированы критерии для оценки получаемых данных.

В связи с этим важно изучение обонятельной функции у пациентов с нейродегенеративными процессами, что, возможно, позволит расширить наше понимание механизмов развития нейродегенеративного процесса, провести корреляцию между паттерном изменений обонятельного процесса и степенью неврологического дефицита по стадиям, длительности заболевания, а так же корреляцию с различными немоторными и моторными проявлениями.

Все вышесказанное объясняет актуальность данной работы, целью которой стал анализ характера обонятельных нарушений при БП и их роли в дифференциальной диагностике данного заболевания.

## **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Исследование выполнено на современном научном уровне, в нем представлено достаточное количество наблюдений, четко сформулированы цели и задачи, представлен оригинальный дизайн исследования, проведен тщательный анализ полученных данных с их последующей статистической обработкой, что позволяет утверждать достоверность основных положений диссертации.

Автором самостоятельно проведено обследование обоняния с помощью Сниффин Стикс теста у 113 человек с болезнью Паркинсона и 99 человек из других обследованных групп.

Полученные данные позволили разработать основные научные положения, выводы и практические рекомендации.

## **Достоверность и новизна научных положений, выводов, рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Впервые проведен анализ обонятельных нарушений у пациентов с БП с использованием ССТ, и эти данные сопоставлены с изменениями, выявляемыми в группах сравнения – у пациентов с ЭТ и полипозным риносинуситом (ПРС). Дана оценка обоняния по трем тестам – порогу, дискриминации, идентификации. Установлены различия обонятельной функции при разных формах БП, с большей выраженностью гипосмии при смешанной и акинетико-ригидной формах и относительной сохранностью обоняния при дрожательной форме. Показано, что выявляемые при БП вестибулярные нарушения коррелируют с показателями порога и дискриминации запахов, что может свидетельствовать об определенной патогенетической взаимосвязи вестибулярных и обонятельных проявлений у пациентов с БП.

Полученные данные предполагают возможность использования данного теста в дифференциальной диагностике у пациентов с нейродегенеративными процессами.

Впервые проанализирована практической деятельности невролога, Лор - врача, отоневролога. Интересны и перспективны в дальнейших научных исследованиях. Автор лично принимал участие в 7 конференциях и конгрессах, в том числе выступал со стендовыми, устными докладами, включая 2 устных доклада на международных конференциях, что подтверждает высокий интерес к данной тематике.

### **Ценность диссертации для науки и практики**

В результате проведенного исследования показано, что использование обонятельного теста ССТ расширяет диагностические возможности, позволяет объективизировать наличие обонятельных нарушений при болезни Паркинсона. В работе детально изучены частота и характер обонятельных нарушений у пациентов с БП, а также возможности ССТ в диагностике гипо- и аносмии при данном заболевании. Показано, что гипо- или аносмия отмечаются в 87% случаев БП и практически не наблюдаются при эссенциальном треморе, при этом нарушения обоняния характеризуются стабильностью во времени и могут регистрироваться уже в дебюте БП. Выявляемые клинико-нейрофизиологические корреляции могут лечь в основу дальнейших научных исследований.

Обоснована высокая специфичность идентификационного теста в дифференцировании нормы и БП. Показаны гендерные различия обонятельных нарушений при БП, с преобладанием выраженности гипосмии у пациентов-мужчин. Предложены количественные показатели обонятельных тестов (порога, дискриминации и идентификации запахов), которые с высокой чувствительностью и специфичностью могут быть использованы в качестве дополнительных немоторных диагностических критериев БП. Установлено, что результаты исследования функции обоняния при БП существенно различаются при субъективной и объективной оценке, поэтому определение уровня

гипосмии как нейрофизиологического биомаркера БП должно базироваться на специальном объективном количественном тестировании.

### **Оценка содержания работы и ее завершенность**

Диссертация изложена на 122 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, характеристики пациентов/методов исследования, собственных результатов исследования, обсуждения результатов, выводов и практических рекомендаций, списка литературы. Работа иллюстрирована 21 таблицей и 20 рисунками. Библиография включает в себя 203 источника, из них 52 отечественных и 151 зарубежный, а так же 10 собственных публикаций.

Во введении отражена актуальность темы, сформулированы цели, задачи, научная новизна, практическая значимость работы, положения, выносимые на защиту и этапы апробации работы. В соответствии с целью исследования сформулированы 4 задачи, адекватные поставленной цели.

В главе «Обзор литературы» отражены общие сведения о болезни Паркинсона, патогенез обонятельных нарушений при БП, освещена история исследования обонятельных нарушений при БП, распространенность последних, методы исследования обонятельного анализатора. Дана оценка возможности обонятельного тестирования при других заболеваниях – эссенциальном треморе, полипозном риносинусите.

В главе: «Методология и методы исследования» дана общая характеристика обследованным группам и методам исследования. Были обследованы 113 человек с болезнью Паркинсона, пациенты с БП были отобраны в соответствии с международными критериями Британского банка мозга “Parkinson’s Disease Society Brain Bank”. Так же были обследованы 29 человек с эссенциальным тремором и 35 человек с полипозным риносинуситом. Контрольную группу составили 35 клинически здоровых добровольцев. Все пациенты были обследованы на базе ФГБНУ «Научный центр неврологии».

Описаны методы клинического обследования больных. Подробно описаны использованные в работе методики: обонятельное тестирование при помощи

Сниффин Стикс теста (ССТ) фирмы «Бюрхард» (Гамбург, Германия); компьютерная электронистагмография с помощью вестибулярной лаборатории OCTAVUS-4 – KSNG производства фирмы Hortmann, Neurootometrie (Германия); состояние околоносовых пазух исследовалось при помощи рентгенографии или КТ; исследование слуха тональной аудиометрией на аудиометре GSI 61 (США); отоневрологическое обследование по методике Н.С. Благовещенской (1990).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась в пакете STATISTICA 6,0 (StatSoft Inc., США) с помощью статистических критериев Стьюдента, Краскела-Уоллиса, Манна-Уитни (с поправкой Бонферрони),  $\chi^2$  (с поправкой Йетса), Спирмена, Лиллиефорса, а так же в пакете MedCalc с помощью Рос-анализа и логистического регрессионного анализа.

В главе «Результаты исследования» отражены собственные результаты. Проведен сравнительный межгрупповой анализ обонятельной функции. Указывается на наиболее частое и наиболее выраженное в обследованной группе пациентов с БП изменение обонятельной функции по порогу и идентификации. Отмечено отсутствие корреляции обонятельных и двигательных нарушений в группе БП. Выявлено, что при смешанной и акинетико-ригидной формах различия в функции обоняния были статистически незначимыми. В то же время, во всех 9 наблюдениях дрожательной формы БП функция обоняния по трем тестам была заметно более сохранной. Указывается на отсутствие корреляции обонятельных нарушений и стадии заболевания по всем трем тестам. Выявлено наличие статистически значимых различий по идентификационному тесту у больных с полипозным риносинуситом и болезнью Паркинсона.

Подробно представлены результаты обследования с использованием заявленных методик в каждой группе и сопоставление с клиническими данными. Проведена статистическая обработка материала. Полученные результаты отражены в таблицах и графиках, продемонстрированы в виде рисунков. Даны клинические примеры.

Работа завершается обсуждением полученных результатов, выводами, в которых отражена основная суть диссертации и практическими рекомендациями.

В результате проведенного комплексного клинико-нейрофизиологического исследования было установлено, что Болезнь Паркинсона характеризуется развитием обонятельных нарушений, причем чаще всего регистрируются нарушения порога и идентификации запахов. Идентификационный тест является наиболее эффективным с точки зрения дифференцирования нормы от болезни Паркинсона. При фенотипически сходном заболевании – эссенциальном треморе – обонятельная функция остается сохранной.

Выявляемые обонятельные нарушения при болезни Паркинсона статистически значимо более выражены у мужчин по всем трем субтестам. Уровень обоняния при болезни Паркинсона не коррелирует ни с длительностью, ни с функциональной стадией заболевания, что свидетельствует о стабильности данного биомаркера.

Наиболее выраженные нарушения обоняния по всем исследованным модальностям имеют место при смешанной и акинетико-ригидной формах болезни Паркинсона, тогда как у пациентов с дрожательной формой заболевания функция обоняния более сохранна. При отоневрологическом исследовании выявлен ряд тонких вестибулярных нарушений (спонтанный нистагм, нарушение оптокинетического нистагма, вегетативное сопровождение экспериментального нистагма), коррелирующих с показателями порога и дискриминации запахов.

### **Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати**

По материалам диссертации опубликовано 10 печатных научных работ, 3 из которых в изданиях, рекомендуемых ВАК при Минобрнауки России, в которых полностью отражены основные результаты и выводы исследования. Получен

патент на изобретение № 2467697 от 27.11.12. Способ дифференциальной диагностики БП и ЭТ.

### **Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации**

Автореферат полностью отражает основные положения диссертации, в нем отражены актуальность темы, научная новизна, практическая значимость, основные результаты и их обсуждение, выводы, практические рекомендации.

### **Замечания**

К диссертационной работе Пономаревой Т.А. «Обонятельные нарушения при болезни Паркинсона» существенных замечаний к содержанию и оформлению нет.

### **Общее заключение**

Таким образом, диссертация Т.А. Пономаревой «Обонятельные нарушения при болезни Паркинсона», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора С.Н. Иллариошкина и доктора медицинских наук Н.С. Алексеевой, представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной самостоятельной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной научной задачи – диагностики обонятельных нарушений при болезни Паркинсона, имеющей существенное значение для неврологии.

По методическому уровню, научной новизне, практической значимости, актуальности полученных результатов диссертационная работа Пономаревой Т.А. «Обонятельные нарушения при болезни Паркинсона» полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от



24.09.2013 № 842, ред. Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 № 335)  
предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.11 — нервные болезни,  
14.01.03 — болезни уха, горла и носа.

**Официальный оппонент:**

Авакян Гагик Норайрович,  
Заслуженный деятель науки РФ, профессор,  
доктор медицинских наук, профессор кафедры  
неврологии, нейрохирургии и медицинской  
генетики лечебного факультета ФГБОУ ВО  
Российского национального исследовательского  
медицинского университета имени Н.И. Пирогова  
117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1  
8-(495)-434-84-64; [uchsovet@rsmu.ru](mailto:uchsovet@rsmu.ru)

Даю согласие на сбор, обработку и хранение  
персональных данных.

Подпись, ученую степень, ученое звание  
Авакяна Гагика Норайровича заверяю.

Милушкина Ольга Юрьевна, ученый секретарь совета  
ФГБОУ ВО  
Российского Национального исследовательского  
медицинского университета им. Н.И. Пирогова МЗ  
д.м.н., доцент

« 11 » 11 20 16 г.

