

На правах рукописи

ПОНОМАРЕВА ТАТЬЯНА АНАТОЛЬЕВНА

ОБОНЯТЕЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

14.01.11 – нервные болезни

14.01.03 – болезни уха, горла и носа

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2016

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр неврологии»

Научные руководители:

Доктор медицинских наук, профессор

Иллариошкин Сергей Николаевич

Доктор медицинских наук

Алексеева Наталия Степановна

Официальные оппоненты:

Авакян Гагик Норайрович, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Косяков Сергей Яковлевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии Государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия последипломного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «___» ноября 2016 года в ___ часов на заседании диссертационного совета Д 001.006.01 при ФГБНУ НЦН по адресу: 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, 80.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБНУ НЦН по адресу: 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, 80 и на сайте www.neurology.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2016 года

Учёный секретарь
диссертационного совета Д 001.006.01,
кандидат медицинских наук

Гнедовская Елена Владимировна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы и степень ее разработанности. Болезнь Паркинсона (БП) – одно из наиболее частых неврологических заболеваний пожилого возраста и второе по частоте нейродегенеративное заболевание человека. Основные проявления БП связаны преимущественно с дегенерацией нигростриарного, мезолимбического и мезокортикального дофаминергических путей в центральной нервной системе и нарушением функции базальных ганглиев (Иллариошкин, 2003; Литвиненко, 2006; Шток и др., 2002; Jankovic, 2008). Клинически заболевание манифестирует при гибели более 50% нейронов черной субстанции и снижении уровня дофамина в стриатуме более чем на 80% (Galvan, Wichmann, 2008; Rodriguez-Oroz et al., 2009). Но еще задолго до манифестации характерной двигательной симптоматики патологический процесс охватывает периферические вегетативные нейроны, а также клетки каудальных отделов ствола мозга и обонятельных луковиц (Del Tredici, Braak, 2012). Это определяет развитие разнообразных немоторных и премоторных клинических проявлений БП – сенсорных, вегетативных, диссомнических, аффективных и др., выявляемых с помощью соответствующих опросников и специальных методик (Del Tredici et al., 2002; Hawkes et al., 2010; Beach et al., 2013; Berg et al., 2013).

Сегодня в ведущих клиниках и научных центрах активно исследуются возможности различных лабораторно-инструментальных методов диагностики БП, идет поиск информативных биомаркеров, специфичных для данного заболевания (Федотова и др., 2015; Mitchell et al., 2004; Marek, Jennings, 2009). В этой связи в последние годы значительно возрос интерес к обонятельным нарушениям как раннему премоторному маркеру БП. Гипосмия выявляется у большинства пациентов с первичным паркинсонизмом (Boesveldt et al., 2008; Doty, 2009). По имеющимся данным, дисфункция обоняния может выявляться за 2–7 лет до двигательных проявлений БП (Ponsen et al., 2004), однако окончательного мнения о динамике гипосмии у таких пациентов нет. В единичных работах показано, что среди неврологически здоровых лиц с выявленным обонятельным дефицитом как минимум у 10–13% в будущем развивается БП (Haehner et al., 2007). Таким образом, нарушения обоняния рассматриваются в качестве достаточно важного и раннего премоторного маркера БП, а исследование обоняния может стать одним из

ключевых скрининговых тестов для выявления лиц, имеющих высокий риск развития БП.

Один из наиболее распространенных методов количественного обонятельного тестирования – мультипробирочный Сниффин-Стикс тест (ССТ) (Zernecke et al., 2010). Основным его преимуществом с точки зрения разработки биомаркеров БП является относительно невысокая стоимость исследования, неинвазивность, короткое время проведения исследования и возможность неоднократного обследования без риска для пациента. С другой стороны, специфичность теста не столь велика, поэтому трактовка результатов должна проводиться в сопоставлении с другими методами исследования и диагностическими критериями БП (Doty, 2012). Требуется уточнения прогностическая значимость выявления гипо- и аносмии, а также их роль в дифференциальной диагностике с фенотипически близкими заболеваниями, в первую очередь – с эссенциальным тремором (ЭТ) (Hawkes et al., 2003; Louis, Jurewicz, 2003). Не определено место ССТ и других обонятельных тестов в диагностике БП и не сформулированы критерии для оценки получаемых данных.

Цель исследования: Анализ характера обонятельных нарушений при БП и их роли в дифференциальной диагностике данного заболевания.

Задачи исследования:

1. Оценить с помощью ССТ функцию обоняния у пациентов с БП в целом, а также количественные характеристики трех показателей обоняния — порога, дискриминации и идентификации запахов – в норме и их изменения при БП;
2. Сопоставить параметры количественных обонятельных тестов с клиническими характеристиками БП – длительностью заболевания, формой болезни и др.;
3. Исследовать параметры количественных обонятельных тестов у пациентов с ЭТ и провести сравнительный анализ обонятельной функции между группами пациентов с БП и ЭТ;
4. Провести сравнительный анализ между обонятельными и вестибулярными изменениями в группе пациентов с БП.

Научная новизна.

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 ЭТ, при этом нарушения обоняния характеризуются стабильностью во времени и могут регистрироваться уже в дебюте БП. Обоснована высокая специфичность идентификационного теста в дифференцировании нормы и БП. Показаны гендерные различия обонятельных нарушений при БП, с преобладанием выраженности гипосмии у пациентов-мужчин. Установлены различия обонятельной функции при разных фенотипах БП, с большей выраженностью гипосмии при смешанной и акинетико-ригидной формах и относительной сохранностью обоняния при дрожательной форме БП. 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.

Теоретическая и практическая значимость:

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. Показано важное место обонятельного тестирования с помощью ССТ в дифференциальной диагностике БП и ЭТ. 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 количественном тестировании.

Положения, выносимые на защиту:

1. Обонятельные нарушения в виде гипо- и аносмии наблюдаются у абсолютного большинства пациентов с БП, и их наличие является важным дополнительным диагностическим критерием данного заболевания, дифференцирующим его от ЭТ. Из всех параметров ССТ наибольшей специфичностью в дифференцировании нормальной функции обоняния и ее нарушений при БП обладает идентификационный тест;

2. Обонятельные нарушения при БП более выражены у мужчин как по общему индексу обоняния, так по отдельным субтестам – порогу, дискриминации и идентификации запахов;

3. Уровень обоняния при БП зависит от клинической формы заболевания. Большая сохранность функции обоняния при дрожательной форме БП по сравнению со смешанной и акинетико-ригидной формами подтверждает имеющиеся данные об относительной самостоятельности и «доброкачественности» дрожательной формы БП с точки зрения распространенности поражения структур нервной системы. Отсутствие корреляций показателей обоняния с длительностью или стадией БП показывает, что они не могут использоваться с целью мониторинга патологического процесса;

4. Для БП характерны признаки вестибулярной дисфункции (нарушение оптокинетического нистагма, вегетативное сопровождение экспериментального нистагма и др.), которые коррелируют с показателями порога и дискриминации запахов и могут вносить определенный вклад в генез инвалидизирующих двигательных проявлений БП.

Степень достоверности и апробация работы.

Достоверность полученных результатов определяется количеством наблюдений, постановкой цели и задач, критериями включения пациентов в исследование, использованием в работе современных методов обследования, применением адекватного задачам исследования статистического анализа.

Работа апробирована и рекомендована к защите на совместном заседании сотрудников 1, 2, 3, 5, 6 неврологических, научно-консультативного отделения с лабораторией нейроурологии, нейрохирургического отделения (с группой сосудистой и эндоваскулярной хирургии), отделения лучевой диагностики, отделения нейрореабилитации и физиотерапии, отделения анестезиологии-реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии, лаборатории клинической нейрофизиологии, лаборатории эпидемиологии и профилактики заболеваний нервной системы, научно-координационного и образовательного отдела, лаборатории гемореологии и гемостаза (с клинической лабораторной диагностикой) ФГБНУ НЦН 19.04.2016 г.

Материалы диссертации были представлены и обсуждены на: I и II Национальных конгрессах по болезни Паркинсона и расстройствам движений

(Москва, 2008, 2011); VII Всероссийской научно-практической конференции «Наука и практика в оториноларингологии» (Москва, 2008); IX, X и XII Всероссийских конгрессах «Наука и практика в оториноларингологии» (Москва, 2010, 2011, 2013); X Всероссийском съезде неврологов (Нижний Новгород, 2012); X Российском съезде ринологов (Москва, 2013). Оформлен патент на изобретение (№ 2467697 от 27.11.12): Алексеева Н.С., Пономарева Т.А., Иллариошкин С.Н., Федотова Е.Ю. «Способ дифференциальной диагностики болезни Паркинсона и эссенциального тремора».

Внедрение результатов работы.

Полученные результаты внедрены в практику работы 5 неврологического отделения ФГБНУ НЦН.

Публикации: по теме диссертации опубликовано 10 научных работ, из них 3 статьи в изданиях, рекомендуемых ВАК при Минобрнауки России, а также получен 1 патент на изобретение.

Личный вклад автора

Автору принадлежит определяющая роль в разработке протокола исследования, постановке задач, в обосновании выводов и практических рекомендаций. Самостоятельно был проведён отоневрологический осмотр каждого участника исследования, проведение Сниффин Стикс теста, сбор анамнеза, Лор-осмотр, эндоскопическое исследование полости носа. Лично автором полностью проводилась обработка данных Сниффин Стикс теста, компьютерной электронистагмографии, а также принималось активное участие в неврологическом осмотре пациентов, оценке по неврологическим шкалам. Самостоятельно проведен статистический анализ данных, обобщены и проанализированы полученные результаты, подготовлены публикации по теме диссертации.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 122 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, характеристики пациентов/методов исследования, результатов исследования, обсуждения и выводов. Работа иллюстрирована 21 таблицей и 20 рисунками. Библиография включает в себя 202 источника, из них 51 отечественный и 151 зарубежный.

МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клиническая характеристика обследованных групп

В работе были обследованы 4 клинических группы: 1 – пациенты с БП (n=113); 2 – пациенты с ЭТ (n=29); 3 – пациенты группы сравнения с полипозным риносинуситом (n=35); контрольная группа (n=35).

Пациенты с БП (таб. 1) были отобраны в соответствии с международными диагностическими критериями Британского банка мозга (Gibb, Lees, 1988). Оценивались форма заболевания (акинетико-ригидная, смешанная или дрожательная) и функциональная стадия заболевания (по шкале Hoehn-Yahr). Критериями исключения из исследования были: 1) наличие острого процесса или обострения хронического воспаления слизистой носа и пазух; 2) наличие в анамнезе операции на структурах полости носа и придаточных пазухах; 3) черепно-мозговая травма в анамнезе; 4) прием нейролептиков; 5) токсическое воздействие на слизистую оболочку носа и организм в целом в анамнезе; 6) курение.

Таблица 1. Общая характеристика обследованной группы с БП

Число больных в группе	113
Соотношение мужчин/женщин	56/57
Возраст на момент обследования, лет	59,3±10,2
Возраст начала заболевания, лет	51,7±13,5
Длительность заболевания, лет	8,3±6,3
Форма заболевания (смешанная/ акинетико-ригидная/дрожательная)	80/24/9
Стадия заболевания по Hoehn-Yahr	2,63±0,74

Больные с БП были разделены на три подгруппы по возрасту (до 35 лет, 36–55 лет и старше 55 лет), в основу деления положены нормативные данные результатов обоняния по ССТ (по Hummel). Среди больных преобладала возрастная группа старше 55 лет (64%).

По стадиям функциональной шкалы Hoehn-Yahr больные БП распределились следующим образом: 1 стадия – 13 пациентов, 2 стадия – 41, 3 стадия – 47, 4 стадия – 12. По формам заболевания: 80 пациентов с БП имели смешанную форму, 24 – акинетико-ригидную форму, 9 – дрожательную. Длительность заболевания: до 5 лет — 55 человек (49%), от 6 до 10 лет — 40 пациентов (36%), более 10 лет — 18 (15%).

В качестве сравнения и контроля были обследованы еще 3 группы: а) пациенты с ЭТ (29 больных, из них 11 мужчин и 18 женщин, средний возраст $59,1 \pm 14,9$ лет, группа сопоставима с основной группой пациентов с БП по возрасту и полу); б) пациенты с полипозным риносинуситом (35 больных, из них 18 мужчин и 17 женщин, средний возраст $50,1 \pm 12,4$ лет); в) контрольная группа – клинически здоровые добровольцы (35 человек, включая 12 мужчин и 23 женщины, средний возраст $46,7 \pm 15,9$ лет).

Характеристика методов исследования

Обоняние исследовалось при помощи расширенного Сниффин-Стикс теста (фирма «Бюрхард», Гамбург, Германия) с определением трех параметров: порог, идентификация и дискриминация. Тестирование проводилось в хорошо проветренном помещении, пациент не должен был принимать пищу и курить за 45 минут до исследования. Как пациент, так и проводивший испытание врач, не должны были пользоваться парфюмерией. Проводящий исследование четко произносил номера карандашей (пробирок с запахом) и подносил их на расстояние 2 см от носа, последовательно к каждой ноздре на 2–3 с. Пациент должен был втягивать носом воздух активнее, чем при простом дыхании. Соблюдались перерывы в исследовании: между карандашами в триplete – 20 с, перерыв между триpleteми – 30 с, перерыв между испытаниями – 10 мин. При сильном треморе с осцилляциями головы, а также у пациентов с выраженными мнестическими нарушениями исследование проводилось с удлиненными перерывами.

Исследование включало 3 этапа:

1. Пороговый тест (THR). Порог – это минимальная концентрация запаха, которую ощущает пациент. Пациенту предлагались триpleteы карандашей, где один содержал пахучее вещество (n-бутанол), остальные 2 – беззапаховый растворитель. В тесте 16 уровней концентрации (по одному в каждом триpleteе), пронумерованных от 1 до 16 по убыванию интенсивности запаха. Тест начинается с того, что испытуемому предлагают определить: чувствует ли он запах в карандаше №1 с самой высокой концентрацией n-бутанола. Затем подносят карандаши от №16 по убыванию до правильного определения карандаша с запахом. Карандаши в триpleteе меняют местами и проводят контроль. Результат считается положительным, когда оба раза правильно определен карандаш с запахом. Следующая попытка проводится с большим номером карандаша, в

котором находится запах меньшей концентрации. При успешном определении перемешивают карандаши, проводят контроль – и так до неправильного определения стимула. Следующую попытку начинают с меньшего на один номера карандаша. В тесте должны быть 7 максимальных ответов, по последним 4 из которых выводят среднее значение.

2. Дискриминационный тест (D) – выявление возможностей пациента различать запахи. Тест состоит из 16 пронумерованных триплетов. Каждый карандаш в триплете подносится один раз. В триплете 2 карандаша содержат одинаковое пахучее вещество, третий имеет отличный запах. Положительным является ответ, при котором правильно назван порядковый номер одного из трех карандашей с отличным запахом. Сумма положительных ответов является количественным результатом исследования.

3. Идентификационный тест (I). Тест на узнавание запаха. Состоит из 16 карандашей с часто встречающимися в быту запахами. Пациенту представляли по одному карандашу для вдыхания запаха. Перед глазами он имел буклет с 4 вариантами ответов, один из которых правильный, для каждого карандаша. Из суммы правильных ответов складывался результат.

Максимальное количество баллов, которые пациент мог набрать на каждом этапе – 16, т.е. в общем тесте – 48. Этот показатель определялся как TDI-индекс, или общий индекс обоняния (ОИО). Если ОИО пациента составлял 15 баллов или менее, считалось, что у него функциональная anosmia, при ОИО от 16 до 29 ставился диагноз гипосмии, при ОИО >30 – диагноз нормосмии. Полученные значения сравнивались с нормативными для разных возрастных групп.

Таблица 2. Частота симптомов, выявляемых при отоневрологическом обследовании у больных основной группы

Характер нарушений	Число больных (%)
Нарушение вкуса	11 (10%)
Снижение чувствительности на слизистой носа и полости рта	11 (10%)
Наличие спонтанного нистагма	11 (10%)
Нарушение оптокинетического нистагма	48 (48,5%)
Вегетативные реакции	24 (21%)
Неустойчивость в пробе Ромберга	28 (25%)

У пациентов с БП проводили отоневрологическое обследование (таб. 2) по методике Н.С. Благовещенской (1990). У части пациентов для исследования вестибулярной функции была произведена компьютерная электронистагмография (КЭНГ) (OCTAVUS-4 – KSNG, Hottmann, Германия). При анализе результатов КЭНГ учитывались следующие показатели в период кульминации (30-секундный период наиболее выраженного нистагма): 1) частота нистагма (Freq N/30 с); 2) латентность начала (с); 3) амплитуда (uV); 4) скорость медленной фазы (°/с); 5) асимметрия нистагма по лабиринту и направлению. Учитывались вегетативные (тошнота, рвота, учащение пульса, потливость, покраснение лица и т.д.) и сенсорные (головокружение) симптомы при проведении калорической пробы, характер пробы (гипер-, гипо- или норморефлексия).

Состояние околоносовых пазух исследовалось при помощи рентгенографии или КТ. У всех пациентов производился осмотр ЛОР-органов, исследовался слух (шепотная и разговорная речь), проводились камертональные тесты; при выявлении нарушений слуха проводили тональную аудиометрию на аудиометре GSI 61 (США).

Статистическая обработка результатов проводилась в пакете STATISTICA 6,0 (StatSoft Inc., США) с помощью статистических критериев Стьюдента, Краскела-Уоллиса, Манна-Уитни (с поправкой Бонферрони), χ^2 (с поправкой Йетса), Спирмена, Лиллиефорса, а также в пакете MedCalc с помощью Рос-анализа и логистического регрессионного анализа. За уровень значимости принималось значение $p < 0,05$. В случае ненормального распределения данные представлялись в виде медианы и квартилей, в случае нормального — в виде среднего и стандартного отклонения.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦН (протокол № 06/14 от 14/05/14). Все участники перед выполнением исследования прошли процедуру подписания информированного согласия.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Структура обонятельных нарушений при болезни Паркинсона

Оценка обонятельных нарушений у пациентов с БП, проведенная с использованием ССТ, показала отчетливые нарушения в обследуемой группе по трем показателям – порогу, дискриминации, идентификации (таблицы 3, 4).

Таблица 3. Характер нарушений обоняния у пациентов с разными клиническими формами БП

Формы болезни	Показатели				
	Возраст (годы)	Возраст начала (годы)	Длительность болезни (годы)	Тяжесть симптомов П/Д/И (баллы)	Пол (м/ж)
Дрожательная	62,1 [55; 68]	57,8 [54; 61]	4,3 [1,0; 7,0]	2,97 ± 1,98 10,22 ± 2,89 12,56 ± 2,06	4/5
Акинетико-ригидная	54,2 [32; 79]	46,0 [31; 44]	8,2 [1,0; 35,0]	2,43 ± 2,43 8,31 ± 5,06 8,0 ± 4,9	12/12
Смешанная	59,7 [22; 83]	52,7 [21; 56]	7,0 [1,0; 27,0]	2,15 ± 2,29 7,67 ± 4,29 7,11 ± 4,28	40/40
Вся группа БП	58,7 [22; 83]	51,7 [21; 61]	7,0 [1,0; 35,0]	27,0 [16; 39]	56/57

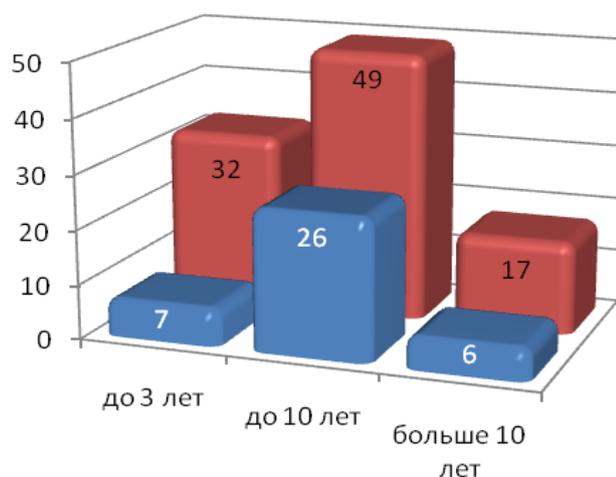
Примечание: П – порог, Д – дискриминация, И – идентификация запахов

У абсолютного большинства больных БП (98 пациентов из 113, 87%) выявлена дизосмия в виде гипосмии (ОИО 16–29 баллов) и аносмии (ОИО <15 баллов). При сравнительном анализе по каждому тесту отдельно в основной группе больных снижение обоняния по порогу выявлено у 86 пациентов (76%): оценка обонятельных нарушений по пороговому тесту варьировала от 0 до 9,5 баллов, средняя оценка – 2,6±1,5 балла. Снижение обоняния по дискриминационному тесту выявлено у 67 человек (59%): оценка обонятельных нарушений варьировала от 0 до 16 баллов, средний балл 8,7±4,3. Снижение по идентификации выявлено у 89 человек (79%): оценка обонятельных нарушений варьировала от 0 до 16 баллов, средние значения 8,2±4,4. Таким образом, наиболее часто в обследованной группе пациентов с БП наблюдалось нарушение порога и идентификации запахов.

Таблица 4. Показатели обонятельных тестов в обследованной группе с БП

	Среднее значение (баллы)	Разброс значений (баллы)
Порог	2,6±1,5	0– 9,5
Дискриминация	8,7±4,3	0–16
Идентификация	8,2±4,4	0–16

Из 98 пациентов со сниженным обонянием 39 больных (40%) анамнестически отмечали эти нарушения еще до проведения теста (в том числе 8 из них – с anosmией). Большинство же пациентов предъявили данные жалобы после прицельного опроса, а в 20% случаев с гипосмией больные считали свою функцию обоняния нормальной. Эти данные сходны с результатами, полученными другими авторами (Doty et al., 2009; 2012) и показывает, что оценка гипо- и anosмии как нейрофизиологического биомаркера БП должна базироваться только на специальном количественном тестировании.



■ Число субъективно отметивших нарушение обоняния

■ Число больных с объективно выявляемым нарушением обоняния

Рисунок 1. Корреляция нарушений обоняния с длительностью заболевания

Проанализирована взаимосвязь между субъективной/объективной оценкой уровня обоняния и длительностью заболевания (рис. 1). Как видно на рисунке, при длительности моторных нарушений ≤ 3 лет число отметивших снижение обоняния составило 7 человек, при длительности БП от 3 до 10 лет – 26 человек, при длительности БП свыше 10 лет – 6 человек.

Гендерные особенности: у женщин средний балл ОИО составил $22,66 \pm 4,12$, у мужчин – $16,58 \pm 2,78$ ($P < 0,05$). По порогу средний балл у женщин – $3,03 \pm 1,54$, у мужчин – $1,86 \pm 2,18$; по дискриминации, соответственно – $10,0 \pm 3,03$ и $7,58 \pm 2,60$, по идентификации – $9,79 \pm 4,01$ и $7,14 \pm 5,16$. Таким образом, по всем трем тестам у мужчин гипосмия более выражена. Гендерные особенности при БП известны: так, само заболевание встречается чаще у лиц мужского пола (соотношение полов 1,4:1) (Шток и др., 2002; Левин, Федорова, 2014). Однако гендерные различия в выраженности гипосмии показаны нами впервые и могут отражать разную подверженность полов потенциальным средовым факторам (например, вдыхаемым нейротоксинам), которые играют роль в развитии БП (Wirdefeldt et al., 2011).

Нами был проведен анализ выраженности обонятельных нарушений в зависимости от клинической формы БП. Данный анализ показал, что при смешанной и акинетико-ригидной формах различия в функции обоняния были статистически незначимыми: соответственно, порог – $2,15 \pm 2,29$ и $2,43 \pm 2,43$, дискриминация – $7,67 \pm 4,29$ и $8,31 \pm 5,06$, идентификация – $7,11 \pm 4,28$ и $8,0 \pm 4,9$. В то же время, во всех 9 наблюдениях дрожательной формы БП функция обоняния по трем тестам была значимо более сохранной ($P < 0,05$): пороговые значения – $2,97 \pm 1,98$, дискриминационные – $10,22 \pm 2,89$, а идентификационный тест имел значения $12,56 \pm 2,06$. Полученные данные подтверждают относительную «доброкачественность» дрожательной формы БП с точки зрения мультисистемности вовлечения и тяжести поражения ЦНС (Иллариошкин, Иванова-Смоленская, 2011; Rajput et al., 2009), что может иметь важное прогностическое значение.

Проведенный математический анализ не выявил статистически значимой зависимости обонятельных нарушений от стадии заболевания по всем трем тестам (таб. 5). Также не выявлено статистически значимой связи между длительностью заболевания БП и уровнем обоняния по трем тестам ($P > 0,5$). Это свидетельствует о том, что гипосмия – так же, например, как и гиперэхогенность черной субстанции (Иллариошкин и др., 2014; Федотова и др., 2015) – представляет собой стабильный во времени биомаркер, отражающий не степень текущей нейродегенерации, а базовую характеристику БП, присущую данной болезни уже в момент манифестации первых клинических симптомов. Об этом же свидетельствует наше наблюдение о том, что 9 пациентов (т.е. 9,2% от общего числа больных БП с

гипо/аносмией) отметили нарушение обоняния еще до появления характерных для БП моторных нарушений. Можно заключить, что оценка гипосмии важна в качестве значимого дополнительного диагностического критерия БП и не может использоваться с целью мониторинга патологического процесса.

Таблица 5. Выраженность обонятельных нарушений у пациентов с БП в зависимости от стадии заболевания

Тест	1 стадия	2 стадия	3 стадия	4 стадия	P
Порог	1,75±2,53	2,57± 2,44	2,35± 2,34	3,1± 3,24	0,18
Дискриминация	7,12± 3,79	9,09± 4,10	7,75± 4,9	9,2± 3,85	0,16
Идентификация	7,75± 5,28	8,18± 4,51	7,47± 4,7	9,1± 3,69	0,3

Мы не выявили корреляции между уровнем обонятельных и двигательных нарушений у пациентов с БП.

Сопоставительный анализ обонятельной функции у пациентов с БП и в контроле с вычислением референсных значений для ССТ

При сравнении группы БП и контрольной группы оказалось, что они статистически значимо различаются по всем ССТ-показателям (таблица 6). При этом различие в средних значениях по показателям порога и идентификации между БП и контролем оказалось значимо большим, чем по показателю дискриминации.

Результаты порогового теста ССТ контрольной группы и группы пациентов с БП позволяют с помощью ROC-анализа вычислить оптимальный порог, разграничивающий нормальные и патологические значения данного теста. Оптимальность порогового значения состоит в соблюдении баланса между максимально возможной чувствительностью и специфичностью. ROC-кривая для различных комбинаций чувствительности и специфичности порогового теста ССТ представлена на рисунке 2. Значение показателя площади под ROC-кривой (area under curve, AUC) оказалась равным 0,815. Оптимальное соотношение чувствительности и специфичности (78,8% и 68,64%, соответственно) достигается при пороговом значении показателей ССТ-порогового теста, равном 4,0. Таким образом, значение порога $\leq 4,0$ при ССТ-тесте могут считаться патологическими, показатели порога $\geq 4,0$ при ССТ-тесте относят к нормальным.

Таблица 6. Общая оценка обонятельной функции у пациентов с БП и в контроле

Тест	Болезнь Паркинсона (n=113)	Контрольная группа (n=35)
Порог	2,6 ± 1,5	5,7 ± 2,5*
Дискриминация	8,7 ± 4,3	13,1 ± 2,1*
Идентификация	8,2 ± 4,4	14,3 ± 1,6*

Примечание: * значимое различие между группами (p<0,01).

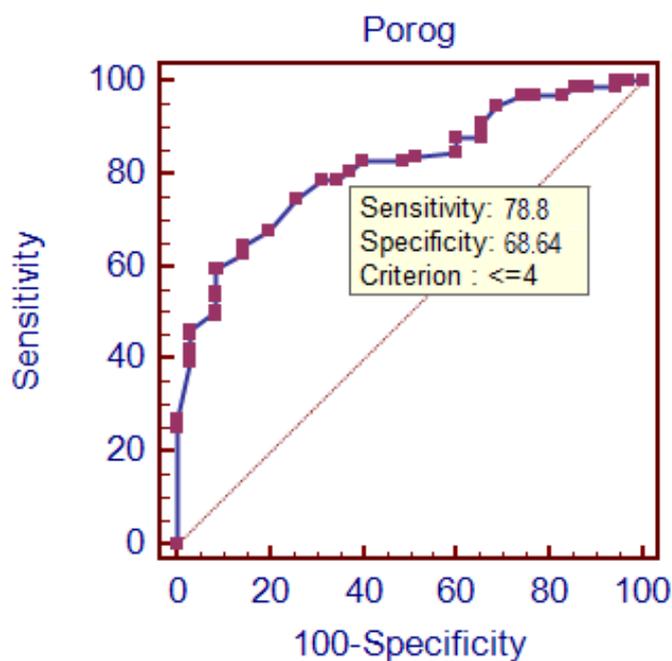


Рисунок 2. ROC-кривая для порогового теста ССТ с определяющей переменной – уровнем порога в баллах

Здесь и далее: Sensitivity – чувствительность, %. Specificity – специфичность, %.

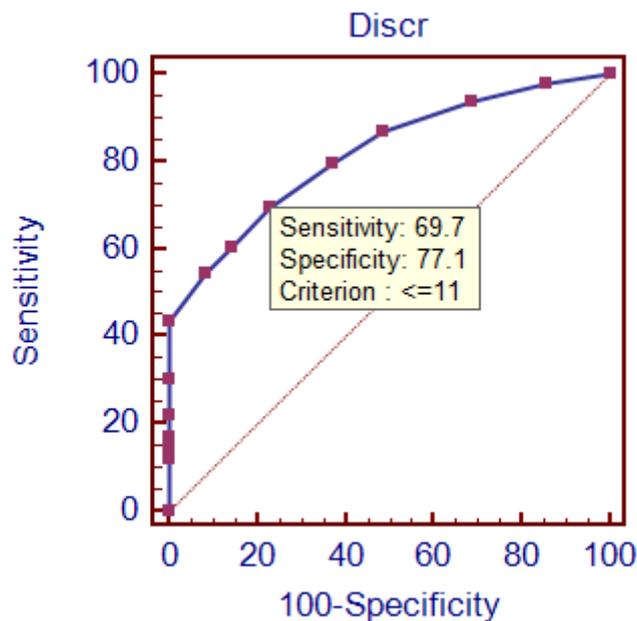


Рисунок 3. ROC-кривая для дискриминационного теста ССТ с определяющей переменной – значением дискриминации в баллах

При вычислении оптимального уровня результатов дискриминационного теста ССТ в контрольной группе и группе пациентов с БП с помощью ROC-анализа получены следующие данные (рис. 3): показатель площади под ROC-кривой дискриминационного метода (AUC) составил 0,819. Оптимальное соотношение чувствительности и специфичности (69,7% и 77,1%, соответственно) достигается при пороговом значении показателей дискриминационного теста, равном 11,0. Таким образом, значение дискриминации по ССТ <11,0 могут считаться патологическими, значения >11 относят к нормальным.

При проведении ROC-анализа получены также данные для уровней идентификации запахов по ССТ (рис. 4). Показатель площади под ROC-кривой идентификационного теста (AUC) составил 0,907. Оптимальное соотношение чувствительности и специфичности (89% и 80,0%, соответственно) достигается при пороговом значении показателей идентификационного теста, равном 13,0. Таким образом, значения идентификации <13 могут считаться патологическими, значения >13 могут быть отнесены к нормальным.

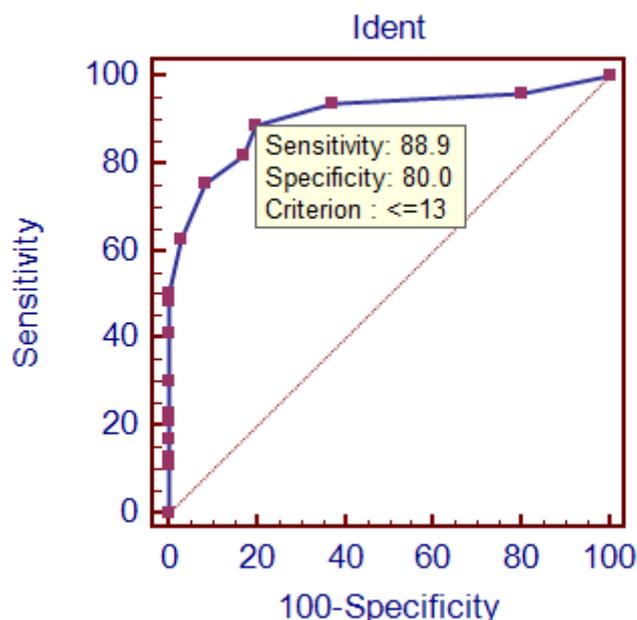


Рисунок 4. ROC-кривая для идентификационного теста ССТ с определяющей переменной – значением дискриминации в баллах

Нами также проведен регрессионный анализ по вышеперечисленным тестам, при котором наиболее «показательным» (наиболее эффективным с точки зрения дифференцирования нормы от БП) является **идентификационный тест**. Таким образом, идентификационный тест позволяет диагностировать случаи БП с чувствительностью 89% и специфичностью 80%.

Группа БП и контрольная имели различия по возрасту: соответственно, $59,3 \pm 10,2$ лет и $46,7 \pm 15,9$ лет ($p=0,000002$). В связи с этим результаты обонятельных тестов сравнивались между собой отдельно по возрастным группам: 1-я подгруппа – до 35 лет, 2-я подгруппа – 36–55 лет, 3-я группа – старше 55 лет. В 1-й возрастной подгруппе при сравнении пациентов и здоровых добровольцев статистически значимых различий по порогу и дискриминации ССТ выявлено не было, выявлено значимое различие по показателю идентификации запахов ($P = 0,04$). По данным ROC-анализа, пороговое значение идентификации в данной возрастной подгруппе составило 14. Во 2-й возрастной подгруппе при сравнении пациентов и здоровых добровольцев статистически значимых различий по ССТ-порогу выявлено не было; выявлены значимые различия по показателям дискриминации ($P = 0,02$) и идентификации запахов ($P = 0,005$). По данным ROC-анализа, соответствующие пороговые значения в данной возрастной подгруппе составили 11 (дискриминация) и 13 (идентификация). Во 3-й (старшей) возрастной подгруппе при сравнении

пациентов и здоровых добровольцев были выявлены статистически значимые различия по всем трем ССТ-тестам: по порогу ($P = 0,0005$), дискриминации ($P = 0,0004$) и идентификации ($P = 0,0003$). По данным ROC-анализа, соответствующие пороговые значения составили 2,75, 9 и 10.

Выявлено, что с возрастом ухудшаются все три показателя обоняния в группе БП: по порогу ($p = 0,0017$), по дискриминации ($p = 0,00003$) и по идентификации ($p = 0,000004$); в то же время, в группе контроля с возрастом ухудшаются показатели по порогу ($p = 0,03$) и дискриминации ($p = 0,009$), а характеристики идентификации запахов остаются стабильными ($p = 0,255$).

Hawkes с соавт. (1993) с помощью UPSIT-теста обнаружили возрастную линейную регрессию обоняния при БП, что может свидетельствовать об объединенном эффекте понижения обоняния с возрастом, нарастанием когнитивных нарушений, развитием БП. Эти данные показывают сложность интерпретации гипосмии у пожилых пациентов с БП.

У пациентов с БП нами не выявлена корреляция между доминирующей стороной клинических проявлений и обонятельными нарушениями.

У 21 пациента (18%) с БП имелись различные нарушения вкусовой чувствительности: снижение на сладкое с одной стороны – 5 человек, с 2-х сторон – 2 человека; снижение на соленое с одной стороны – 7 человек, с 2-х сторон – 1 человек; повышение на сладкое с одной стороны – 6 человек. При сопоставлении нарушений вкусовой чувствительности и обонятельных расстройств была выявлена корреляция нарушений вкусовой чувствительности с показателями порога и идентификации запахов по ССТ (таблица 7).

Таблица 7. Сопоставление обонятельных и вкусовых нарушений при БП

Тест	Пациенты с нормальным вкусом	Пациенты с наличием вкусовых изменений	P
Порог	2,88± 2,41	1,74± 2,41	0,03
Дискриминация	9,25± 4,17	7,38± 4,68	0,13
Идентификация	8,97± 4,22	6,38± 4,58	0,03

Сравнение обонятельной функции у пациентов с БП и ЭТ

На практике БП очень часто приходится дифференцировать с другим заболеванием экстрапирамидной системы – ЭТ (особенно в ранней стадии процесса). Распространенность ЭТ у лиц старше 40 лет может составлять, по разным данным, от 0,5 до 6%, достигая 8–13% на 8–9-м десятилетиях жизни (Иллариошкин, Иванова-Смоленская, 2011; Louis, Frucht, 2007). Не случайно в самых различных исследованиях биомаркеров БП группа пациентов с ЭТ, как правило, рассматривается в качестве важнейшей группы сравнения.

Обонятельная функция исследована нами у 29 больных ЭТ (11 мужчин и 18 женщин), средний возраст которых составил $59,1 \pm 14,9$ лет, длительность заболевания – от 3 до 18 ($13,4 \pm 9,8$) лет.

Клинически, в группе вошедших в исследование больных ЭТ типичное постурально-кинетическое дрожание рук зафиксировано у 25 (86,2%) пациентов, изолированный или сочетанный тремор головы – у 6 (20,7%); минимальные проявления паркинсоноподобного синдрома (гипомимия, изменения осанки) зафиксированы у 5 наблюдавшихся нами больных ЭТ (17,2%).

Между двумя сопоставляемыми группами не было существенных различий по возрасту ($p = 0,92$) и полу.

Как видно из таблицы 8, сопоставляемые группы БП и ЭТ различались по всем трем показателям обоняния по ССТ, причем по дискриминации и идентификации эти различия были статистически значимыми.

Таблица 8. Выраженность обонятельных нарушений при БП и ЭТ

Тесты	Болезнь Паркинсона (n=113)	Эссенциальный тремор (n=29)	P
Порог	$2,6 \pm 1,5$	$4,75 \pm 2,3$	0,715
Дискриминация	$8,7 \pm 4,3$	$12,93 \pm 3,1$	0,053
Идентификация	$8,2 \pm 4,4$	$13,83 \pm 1,98$	0,0001

Также получаемые при ЭТ данные отдельно сопоставлялись нами с группой пациентов с дрожательной формой БП (таб. 9), детальные характеристики которой

были представлены выше. Такое сравнение представляется актуальным, поскольку дрожательная БП – это особый фенотип первичного паркинсонизма, клинически и прогностически наиболее близкий к ЭТ.

Таблица 9. Выраженность обонятельных изменений при ЭТ и дрожательной форме БП

Тесты	Дрожательная форма БП (n = 9)	Эссенциальный тремор (n=29)	P
Порог	2,97±1,98	4,75 ± 2,3	0,36
Дискриминация	10,22±2,89	12,93 ± 3,1	0,028
Идентификация	12,56±2,06	13,83 ± 1,98	0,11

Как видно в таблице 9, обонятельные нарушения у пациентов с дрожательной формой БП оказались в целом более выраженными, чем при ЭТ. Различия уровня обонятельных нарушений при ЭТ по сравнению с дрожательной формой БП были статистически значимыми по дискриминационному тесту.

Таблица 10. Обонятельная функция в группе ЭТ и в контроле

Тест	Группа контроля	Группа ЭТ	P
Порог	5,70± 2,51	4,75±2,30	0,12
Дискриминация	13,14±2,15	12,93± 3,10	0,74
Идентификация	14,34±1,58	13,82±1,98	0,25

В целом, группа ЭТ по выполнению обонятельных тестов не отличалась от контроля (таб. 10). Объективное снижение обоняния по данным ССТ было суммарно отмечено у 12 (41%) пациентов с ЭТ, т.е. статистически значимо реже, чем при БП ($p < 0,001$). При этом выявленные у пациентов с ЭТ нарушения носили преимущественно легкий характер: лишь в 4 случаях показатель ОИО был ниже 29 баллов.

Характеристики обонятельной функции в группе пациентов с полипозным риносинуситом

Пациенты с полипозным риносинуситом (ПРС) составили в настоящем исследовании отдельную группу сравнения. В данную группу вошли 35 человек.

Средний возраст пациентов в группе ПРС составил $50,1 \pm 1,1$ лет, средняя длительность заболевания – $2,9 \pm 1,3$ лет, соотношение мужчин и женщин – 18/17. В данной группе в основном наблюдались пациенты с двусторонний полипозным процессом (в том числе 2 пациента – с крупными солитарными полипами с обеих сторон), 5 человек – с односторонним процессом. Размер полипов варьировал, доходил до нижней носовой раковины, обтурирующих полипов не было. Также ни у одного пациента не было обострения полипозно-гнойного этмоидита; никто из наблюдавшихся ранее не был прооперирован. Группа ПРС не отличалась по возрасту и полу от группы контроля.

При сопоставлении группы ПРС с контролем по ССТ нами были выявлены однонаправленные статистически значимые различия между группами по всем трем показателям – порогу, дискриминации и идентификации запахов (таб. 11). В совокупности в группе ПРС снижение обоняния было зарегистрировано у 28 (80%) пациентов. По всем трем показателям ССТ обоняние было снижено у 15 (43%) человек; порог обоняния оказался нарушен у 24 (69%) пациентов, дискриминация – снижена у 21 (60 %) человека и идентификация – у 19 (54%) человек. Субъективно в группе ПРС снижение обоняния отмечали 18 пациентов (51%), что подчеркивает необходимость более объективной количественной оценки данного признака.

Таблица 11. Обонятельные функции в группе ПРС по сравнению с контролем

Тест	ПРС	Контроль	p
Порог	$2,52 \pm 1,85$	$5,70 \pm 2,51$	0,000
Дискриминация	$9,88 \pm 3,17$	$13,14 \pm 2,15$	0,000
Идентификация	$10,17 \pm 3,02$	$14,34 \pm 1,58$	0,000

Для определения информативных пороговых показателей был проведен ROC-анализ. В результате при ПРС такие «пограничные» значения составили: для ССТ-показателя порога – 3,75 (с чувствительностью 77% и специфичностью 74%), для дискриминации – 11 (чувствительность 69%, специфичность 77%), для идентификации – 11 (чувствительность 71%, специфичность 91%).

По данным проведенного регрессионного анализа, из трех параметров ССТ наиболее показательными оказались значения порога и идентификации.

Группа ПРС оказалась сопоставима с основной изучаемой группой пациентов с БП по возрасту и полу. При непосредственном сравнении этих групп по показателям функции обоняния оказалось, что результаты тестирования у больных ПРС и БП статистически значимо различались по баллу идентификационного теста (он был значимо ниже при БП, $p=0,017$) (таблица 12).

Таблица 12. Обонятельные функции в группе ПРС по сравнению с БП

Тест	ПРС	БП	P
Порог	$2,52 \pm 1,85$	$2,6 \pm 1,5$	0,94
Дискриминация	$9,88 \pm 3,17$	$8,7 \pm 4,3$	0,15
Идентификация	$10,17 \pm 3,02$	$8,2 \pm 4,4$	0,017

В группе БП из 98 пациентов с объективно сниженным обонянием (87% от всей группы) только 39 отмечали это нарушение субъективно (что составило 34% от общего числа пациентов с БП). В то же время, в группе ПРС из 28 пациентов со сниженным обонянием только 18 отмечали это нарушение субъективно (51,4 ПРС). Различия между группами по данному показателю статистически значимо ($P<0,05$).

Таким образом, при сравнении субъективной оценки обонятельных нарушений в группе ПРС отмечен больший процент пациентов с соответствующими жалобами по сравнению с группой БП.

Качественная оценка запахов в обследованных группах

Обонятельное ощущение в качественном смысле является результатом суммирования реакции раздражения рецепторов обонятельного и тройничного нервов. Участие тройничного нерва в восприятии обонятельных ощущений заключается также в определении силы запаха.

Анализируя обонятельные нарушения по отдельным запахам идентификационного теста, мы выявили самые «неузнаваемые» запахи в разных обследуемых группах (рис. 5). У пациентов с БП в 74 случаях (65%) не идентифицирован запах солодки, в 72 случаях (64%) – яблока; чаще всего распознаны запахи: чеснок (74%), рыба (71%), кофе (70%). Эти данные говорят о

преимущественно ольфакторной (а не тригеминальной) вовлеченности. В контрольной группе хуже всего (18–22%) идентифицированы анис, яблоко, ананас, скипидар и др.; распознаны в 97% случаев мята, рыба, апельсин, чеснок. Группа ЭТ оказалась близка к норме: хуже всего (27%) идентифицированы анис, солодка, скипидар, а самые часто распознаваемые запахи (85–93%) – мята, рыба, обувная кожа, гвоздика.

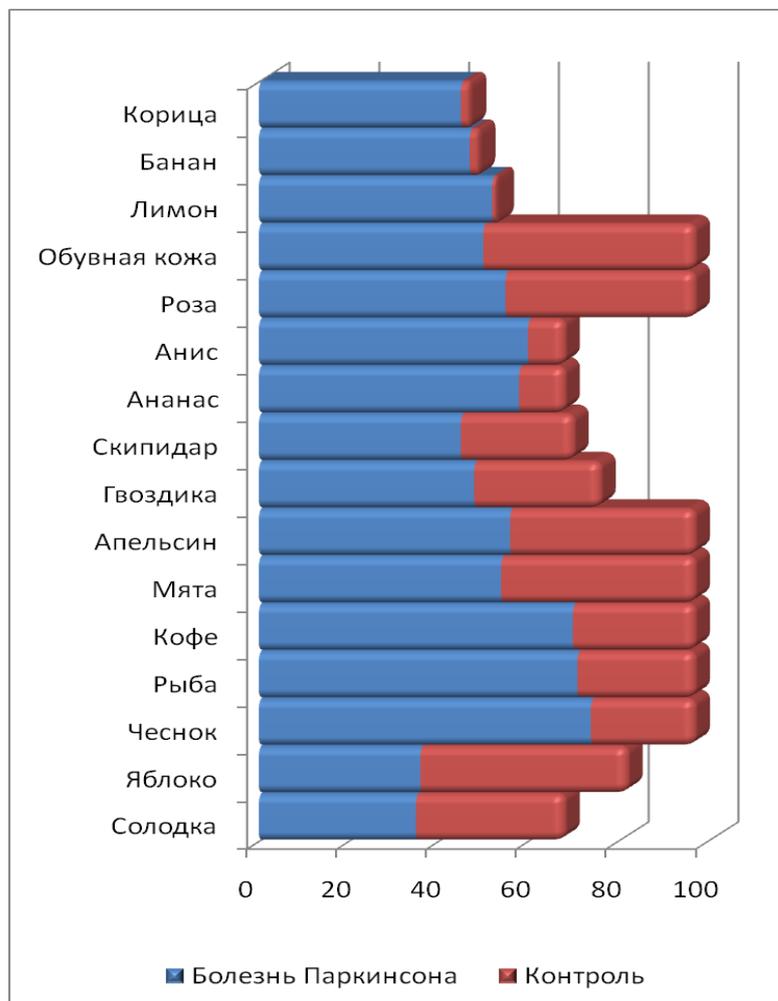


Рисунок 5. Качественная оценка запахов в группе БП и в контроле

У пациентов с ПРС не распознаны (58–75%) запахи солодки, яблока, а лучше всего (82–91%) идентифицированы кофе, чеснок, рыба. Таким образом, группа ПРС не отличалась от группы БП по качественным характеристикам нарушений обоняния.

Вестибулярные нарушения у пациентов с БП

При отоневрологическом осмотре в работе у пациентов с БП был выявлен ряд тонких вестибулярных нарушений – спонтанный нистагм (11,1 % пациентов), нарушение оптокинетического нистагма (48,5%, в том числе отсутствие его во всех

направлениях – 8,1% и резкое ослабление – 12,1% пациентов), наличие вегетативных реакций, сопровождающих экспериментальный нистагм (24,2%).

Нами были выявлены статистически значимые различия среди подгрупп пациентов с БП, характеризующихся различными вариантами вестибулярных нарушений, по показателям порога и дискриминации запахов (таб. 13). Так, у пациентов с вестибулярной норморефлексией показатели порога и дискриминации запахов были достоверно более сохранными, чем у пациентов с одно- либо двусторонней вестибулярной симптоматикой. Не получено значимых различий по результатам обонятельных тестов между группами больных БП с наличием нарушений оптокинетического нистагма, с наличием спонтанного нистагма и отсутствием таковых.

Таблица 13. Корреляция между нарушениями обонятельной функции и характером вестибулярной симптоматики

Тест	Гипер-рефлексия слева	Гипер-рефлексия справа	Двусторонняя вестибулярная симптоматика	Нормо-рефлексия	P
Порог	1,54± 1,84	3,11± 2,72	2,55± 2,35	3,86±2,68	0,0257
Дискриминация	7,16± 4,11	10,15± 3,46	8,15± 4,92	11,2±2,59	0,0083
Идентификация	6,96± 4,31	9,15± 3,99	8,025± 5,007	10,33±3,06	0,1617

Таким образом, вестибулярные нарушения являются дополнительным клиническим проявлением БП. Как известно, для БП характерны сложные, многокомпонентные нарушения ходьбы высшего порядка, а также другие расстройства позы и постуральных реакций, относимые к аксиальным симптомам заболевания и являющиеся ведущими факторами нарушения качества жизни (Карпова и др., 2003; Литвиненко, 2006; Левин, Федорова, 2014). Можно предположить, что выявленные нами вестибулярные нарушения вносят свой вклад в генез вышеуказанных инвалидизирующих двигательных проявлений БП и требуют отдельного внимания при реабилитации пациентов с БП.

ВЫВОДЫ

1. Болезнь Паркинсона характеризуется развитием обонятельных нарушений: при количественном ССТ-тестировании гипо- или anosmia отмечаются в 87% случаев заболевания, причем чаще всего регистрируются нарушения порога (76%) и идентификации запахов (79%). Результаты регрессионного и ROC-анализа показывают, что идентификационный тест является наиболее эффективным с точки зрения дифференцирования нормы от болезни Паркинсона. При фенотипически сходном заболевании – эссенциальном треморе – обонятельная функция остается сохранной.
2. Выявляемые обонятельные нарушения при болезни Паркинсона статистически значимо более выражены у мужчин (общий индекс обоняния $16,6 \pm 2,8$ баллов) по сравнению с женщинами ($22,7 \pm 4,1$). Указанные гендерные различия регистрируются и по отдельным субтестам – порогу ($1,9 \pm 2,2$ vs. $3,0 \pm 1,5$ баллов), дискриминации ($7,6 \pm 2,6$ vs. $10,0 \pm 3,0$) и идентификации запахов ($7,1 \pm 5,2$ vs. $9,8 \pm 4,0$).
3. Уровень обоняния при болезни Паркинсона не коррелирует ни с длительностью, ни с функциональной стадией заболевания. Этот факт, а также возможность манифестации гипосмии до появления моторных нарушений (9,2% больных) свидетельствуют, что гипосмия представляет собой стабильный во времени биомаркер, присущий данному заболеванию уже в момент манифестации первых клинических симптомов.
4. 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. Эти данные подтверждают относительную «доброкачественность» дрожательной формы болезни Паркинсона по сравнению с другими фенотипами первичного паркинсонизма с точки зрения вовлечения различных отделов ЦНС.
5. При болезни Паркинсона выявлен ряд тонких вестибулярных нарушений (спонтанный нистагм, нарушение оптокинетического нистагма, вегетативное сопровождение экспериментального нистагма), коррелирующих с

показателями порога и дискриминации запахов. Это может свидетельствовать об определенной патогенетической взаимосвязи вестибулярных и обонятельных проявлений у пациентов с болезнью Паркинсона.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Результаты исследования функции обоняния при болезни Паркинсона существенно различаются при субъективной и инструментальной оценке, поэтому определение уровня гипосмии как нейрофизиологического биомаркера БП обязательно должно базироваться на специальном количественном тестировании.
2. Оценка гипосмии может использоваться в качестве значимого дополнительного диагностического критерия болезни Паркинсона, однако она в силу стабильности выявляемых нарушений обоняния не применима с целью мониторинга патологического процесса.

**СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ
ДИССЕРТАЦИИ**

1. Алексеева Н.С., Иллариошкин С.Н., Пономарева Т.А., Федотова Е.Ю., Иванова-Смоленская И.А. Нарушения обоняния при болезни Паркинсона. **Неврологический журнал**. 2012; №1: 10-14.
2. Алексеева Н.С., Пономарева Т.А. Диагностика нарушений обоняния с помощью Сниффин Стикс-теста при болезни Паркинсона и полипозном риносинусите. **Вестник Оториноларингологии**. 2014; №1: 37-40.
3. Федотова Е.Ю., Чечеткин А.О., Абрамычева Н.Ю., Чигалейчик Л.А., Базиян Б.Х., Пономарева Т.А., Алексеева Н.С., Федин П.А., Кравченко М.А., Варакин Ю.Я., Иванова-Смоленская И.А., Иллариошкин С.Н. Идентификация лиц в латентной стадии болезни Паркинсона (исследование ПАРКИНЛАР): первые результаты и оптимизация алгоритма. **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова**. 2015; Вып. 6; 4-11.
4. Алексеева Н.С., Федотова Е.Ю., Пономарева Т.А., Иллариошкин С.Н. Значение отоневрологического обследования в диагностике аносмии при болезни Паркинсона. В сб.: I Национальный Конгресс “Болезнь Паркинсона и расстройства движения”. М., 2008: 259.
5. Алексеева Н.С., Иллариошкин С.Н., Федотова Е.Ю., Пономарева Т.А. Значение оториноларингологического метода обследования в диагностике аносмии. В сб.: VII Всероссийская научно-практическая конференция “Наука и практика в оториноларингологии”. М., 2008: 18-19.
6. Алексеева Н.С., Пономарева Т.А., Федотова Е.Ю., Иллариошкин С.Н. Значение оториноларингологического обследования в выявлении обонятельных нарушений у пациентов с болезнью Паркинсона. В сб.: IX Всероссийского конгресса “Наука и практика в оториноларингологии”. М., 2010: 19-20.
7. Алексеева Н.С., Пономарева Т.А., Иллариошкин С.Н., Федотова Е.Ю., Карабанов А.В. Нарушения обоняния у больных болезнью Паркинсона по результатам Сниффин Стикс теста. В сб.: II Национальный Конгресс по болезни Паркинсона и расстройствам движений. М., 2011: 311-312.
8. Алексеева Н.С., Пономарева Т.А. Обонятельные нарушения на стыке дисциплин. В сб.: XII Всероссийского конгресса “Наука и практика в оториноларингологии”. М., 2013: 15-16.
9. Алексеева Н.С., Пономарева Т.А. Значение результатов Сниффин Стикс теста при нейродегенеративных заболеваниях. В сб.: Российская Ринология. 2013; №2: 38-39.
10. Чечеткин А.О., Федотова Е.Ю., Абрамычева Н.Ю., Чигалейчик Л.А., Пономарева Т.А., Федин П.А., Иллариошкин С.Н. Транскраниальная сонография в популяции. Выявление лиц с высоким риском развития болезни Паркинсона. В сб.: Всероссийская конференция “Медицинская диагностика”. М., 2013: 127-138.

Патент на изобретение

1. Алексеева Н.С., Пономарева Т.А., Иллариошкин С.Н., Федотова Е.Ю. Способ дифференциальной диагностики БП и ЭТ. Патент на изобретение № 2467697 от 27.11.12.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БА – болезнь Альцгеймера

БП – болезнь Паркинсона

Д – дискриминационный тест

И – идентификационный тест

ОИО – обонятельный индекс

КЭНГ – компьютерная электронистагмография

П – пороговый тест

ПРС – полипозный риносинусит

ССТ – Сниффин Стикс тест

ЦНС – центральная нервная система

ЭТ – эссенциальный тремор