

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ «НАУЧНЫЙ ЦЕНТР НЕВРОЛОГИИ»**

На правах рукописи

ПОНОМАРЕВА ТАТЬЯНА АНАТОЛЬЕВНА

ОБОНЯТЕЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

14.01.11 – нервные болезни

14.01.03 – болезни уха, горла и носа

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:

д.м.н., профессор Иллариошкин Сергей Николаевич

д.м.н. Алексеева Наталия Степановна

Москва - 2016

Оглавление

| | |
|--|----|
| Введение | 4 |
| Глава 1. Обзор литературы | 10 |
| 1.1. Общие сведения о болезни Паркинсона | 10 |
| 1.2. Анатомия и физиология обонятельного анализатора..... | 17 |
| 1.3. Классификация обонятельных нарушений | 24 |
| 1.4. Методы исследования обонятельного анализатора | 26 |
| 1.5. Обонятельные нарушения при болезни Паркинсона | 32 |
| 1.6. Обонятельные нарушения в группах сравнения: эссенциальный тремор и полипозный риносинусит | 39 |
| Глава 2. Методология и методы исследования | 42 |
| 2.1. Общая клиническая характеристика обследованных групп | 42 |
| 2.2. Исследование функции обоняния: методика проведения Сниффин Стикс теста (расширенный вариант) | 46 |
| 2.3. Методика проведения отоневрологического обследования | 50 |
| 2.4. Эндоскопическое исследование полости носа и другие исследования | 51 |
| Глава 3. Результаты исследования | 57 |
| 3.1. Структура обонятельных нарушений при болезни Паркинсона | 57 |
| 3.2. Сопоставительный анализ обонятельной функции при болезни Паркинсона и в контроле с вычислением референсных значений для ССТ | 67 |
| 3.3. Сравнение обонятельной функции у пациентов с болезнью Паркинсона и эссенциальным тремором..... | 75 |
| 3.4. Характеристики обонятельной функции в группе пациентов с полипозным риносинуситом..... | 81 |
| 3.5. Качественная оценка запахов в обследованных группах..... | 85 |

| | |
|--|------------|
| 3.6. Вестибулярные нарушения у пациентов с болезнью Паркинсона | 87 |
| Глава 4. Обсуждение результатов | 91 |
| Выводы | 101 |
| Практические рекомендации | 103 |
| Список сокращений | 104 |
| Список литературы | 105 |

Введение

Актуальность темы и степень ее разработанности.

В настоящее время в связи с увеличением продолжительности жизни в развитых странах и повышением доли пожилых лиц в популяции заметно увеличивается распространенность так называемых возраст-зависимых заболеваний, в первую очередь, нейродегенеративной природы (Захаров, Яхно, 2004; Иллариошкин, 2007 (а, б); Mori, Mook-Jung, 2015; Castrillo, Oliver, 2016). В их числе – болезнь Паркинсона (БП), которая занимает второе место после болезни Альцгеймера и наблюдается с общей частотой 100–200 случаев на 100 000, в том числе у 2–4% лиц старше 65 лет (Шток и др., 2002). Из приведенных цифр следует исключительная актуальность изучения данной проблемы, особенно в аспекте ранней диагностики БП.

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; Michell et al., 2004; Rachakonda et al., 2004; Marek, Jennings, 2009). Однако, несмотря на многочисленные исследования, в арсенале неврологов до сих пор нет какого-то одного универсального, доступного и общепризнанного диагностического маркера БП, как в силу недостаточной информативности применяемых методов, так и из-за их недоступности в широкой клинической практике (Sommer et al., 2004).

Как и все нейродегенеративные заболевания, БП имеет длительный латентный период от момента начала нейродегенеративного процесса до появления двигательных нарушений. Считается, что манифестирует заболевание при гибели более 50% клеток нейронов черной субстанции и снижении уровня дофамина в стриатуме более чем на 80% (Galvan, Wichmann, 2008; Dickson et al., 2009; 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).

В свете вышеизложенной концепции развития БП 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 контексте сопоставления 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 (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 работы: Анализ характера обонятельных нарушений при БП и их роли в дифференциальной диагностике данного заболевания.

Задачи работы:

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 эссенциальным тремором и провести сравнительный анализ обонятельной функции между группами пациентов с БП и эссенциальным тремором.

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 anosмии при данном заболевании. Показано, что гипо- или anosмия 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. 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 эссенциального тремора. 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 эссенциального тремора. 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 целей и задач, критериями включения пациентов в исследование, использованием в работе современных методов обследования, применения адекватного задачам исследования статистического анализа.

Диссертационная 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) Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии» 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-го 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.

Глава 1. Обзор литературы

1.1. Общие сведения о болезни Паркинсона

Болезнь Паркинсона (БП) – одно из наиболее частых неврологических заболеваний пожилого возраста и второе по частоте нейродегенеративное заболевание человека. Прогрессирование патологического процесса при БП связано преимущественно с дегенерацией нигростриарного, мезолимбического и мезокортикального дофаминэргических путей в центральной нервной системе и нарушением функции базальных ганглиев (Литвиненко, 2006; Шток и др., 2002; Jancovic, 2008). Клинически заболевание манифестирует после того, как патология достигла развитой стадии, с гибелью более 60% дофамин-продуцирующих нейронов компактной части черной субстанции (Левин, Федорова, 2014). Заболевание наблюдается во всех странах мира, число больных достигает к данному моменту 6 млн. В связи с “постарением” населения и улучшением выживаемости пациентов с БП в современном обществе имеется тенденция к увеличению распространенности заболеваемости. К 2030 году численность больных может увеличиться в среднем в 2 раза, что приведет к возникновению не только медицинских, но и социально-экономических проблем. Следует отметить, что, несмотря на связь БП в основном с пожилым возрастом, в четверти всех случаев БП может манифестировать и у более молодых пациентов – на 4 – 5-м десятилетии жизни (Иллариошкин, 2006).

Впервые заболевание было описано Джеймсом Паркинсоном в книге «Эссе о дрожательном параличе» в 1817 году. Предполагаемый патоморфологический субстрат был обнаружен спустя почти 100 лет (в 1912 году) немецким патоморфологом Фредериком Леви. Обнаруженные им в нейронах базальных ядер переднего мозга и дорсальном моторном ядре блуждающего нерва эозинофильные включения позже были найдены и описаны отечественным неврологом К.Н. Третьяковым в нейронах черной субстанции и названы тельцами Леви. Также было показано, что с поражением именно этого отдела мозга связано

развитие заболевания.

Основными этиологическими факторами возникновения БП считают возрастные изменения, генетическую предрасположенность и факторы окружающей среды (Jimenez-Jimenez et al., 1992; Carpenter, 2001; Gorell et al., 1998; Broussolle, Thobois, 2002; Sherer et al., 2002). Проявление действия данных факторов определяется индивидуальной предрасположенностью организма. В последние годы не исключается и прионная природа БП (Olanow, Prusiner, 2009; Olanow, 2014).

Возраст относится к ведущим факторам в возникновении БП. По мере старения повышается чувствительность дофаминовых нейронов к патогенным факторам и снижается активность тирозингидроксилазы (Moore et al., 2005). После 50 лет утрата нейронов в черной субстанции каждые 10 лет составляет 5–8% (Wirdefeldt et al., 2011). Целый ряд изменений возникает как при нейродегенеративных заболеваниях, так и при возрастной инволюции в клетках ЦНС (Завалишин и др. 2001), включая дегенерацию нигральных дофамин-продуцирующих нейронов, а в ряде случаев и появление в них телец Леви.

Значимым фактором развития БП является положительный семейный анамнез. Как известно, генетика вообще играет большую роль в развитии нейродегенеративных заболеваний (Иллариошкин и др., 1995; 1997; 2004; Ключников и др., 2000; Платонов и др., 2004; Illarioshkin et al., 1997; 2000), и БП здесь не исключение. Генетические факторы весьма важны в дифференцировании БП с фенотипически сходными заболеваниями – в первую очередь, с эссенциальным тремором (Illarioshkin et al., 2002) и различными формами дистоний (Иллариошкин и др., 2000; Illarioshkin et al., 1998; Slominsky et al., 1999). Известно около 20 генетических локусов, ассоциированных с первичным паркинсонизмом (Schiesling et al., 2008; Singleton et al., 2013; Alonso-Navarro et al., 2014). Мутации данных генов могут вносить вклад в этиологию как семейных, так и спорадических вариантов БП (Сломинский и др., 2010).

Молекулярная классификация БП представлена в таблице 1. Ведущее значение в развитии БП имеют несколько генов из числа указанных в таблице 1.

Ген *SNCA* (локус *PARK1*) связан с развитием аутосомно-доминантной формы БП. Данный ген кодирует пресинаптический белок α -синуклеин, который предположительно играет роль в синаптическом везикулярном транспорте и является основным компонентом телец Леви (Mizuno et al., 2008). Белок α -синуклеин имеет повышенную склонность к агрегации, а универсальное значение в патогенезе семейных и спорадических случаев БП имеют изменения нативной конформации α -синуклеина, происходящие под влиянием наследуемых мутаций либо разнообразных экзогенных нейротоксических факторов (см. далее) (Breydo et al., 2012).

Еще одна значимая форма – *PARK2*, связанная с мутациями гена паркина (*PRKN*) на 6-й хромосоме. Мутации данного гена являются наиболее частой причиной раннего и ювенильного аутосомно-рецессивного паркинсонизма: ими обусловлены более 50% семейных и около 15% спорадических случаев первичного паркинсонизма с ранним началом симптомов (Illarioshkin et al., 2003; Saiki et al., 2012). Носительство мутаций паркина даже в гетерозиге может быть фактором риска развития спорадической БП (Schiesling et al., 2008). Аналогичным образом, локусы *PARK6* (ген *PINK1*) и *PARK7* (ген *DJ-1*) ассоциированы с развитием ранних рецессивных вариантов паркинсонизма, но носительство гетерозиготных мутаций в них может быть фактором риска «классической» спорадической БП (Mizuno et al., 2008; Schiesling et al., 2008).

Форма *PARK8* (ген *LRRK2* на 12-й хромосоме) наследуется аутосомно-доминантно, мутации *LRRK2* обуславливают 1–7% всех спорадических и семейных случаев БП в европейских популяциях и 20–40% в некоторых популяциях ближневосточно-средиземноморского региона (Illarioshkin et al., 2007; Saiki et al., 2012). Белковый продукт гена, дардарин, является цитоплазматической ГТФ-зависимой киназой, вовлеченной в процессинг нейрональных белков и функционирование митохондрий (Сломинский и др., 2010).

Другие известные генетические формы БП (см. таб. 1) являются редкими и/или встречаются только в отдельных популяциях, поэтому их вклад в развитие БП незначителен (Singleton et al., 2013).

Таблица 1. Основные генетические формы болезни Паркинсона

| Локус | Хромосома | Ген / белок | Тип наследования |
|---------------|-----------|---------------------|-----------------------|
| PARK1 / PARK4 | 4q21 | α -синуклеин | аутосомно-доминантный |
| PARK2 | 6q25.2-27 | паркин | аутосомно-рецессивный |
| PARK3 | 2p13 | ? | аутосомно-доминантный |
| PARK5 | 4p14 | UCH-L1 | аутосомно-доминантный |
| PARK6 | 1p36 | PINK1 | аутосомно-рецессивный |
| PARK7 | 1p36 | DJ-1 | аутосомно-рецессивный |
| PARK8 | 12q12 | LRRK2 / дардарин | аутосомно-доминантный |
| PARK9 | 1p36 | ATP13A2 | аутосомно-рецессивный |
| PARK10 | 1p32 | ? | аутосомно-доминантный |
| PARK11 | 2q37 | GIGYF2 / TNRC15 | аутосомно-доминантный |
| PARK12 | Xq21-25 | ? | X-сцепленный |
| PARK13 | 2p13.1 | HTRA2 / Omi | аутосомно-доминантный |
| PARK14 | 22q13.1 | PLA2G6 | аутосомно-рецессивный |
| PARK15 | 22q12.3 | FBXO7 | аутосомно-рецессивный |
| PARK16 | 1q32 | ? | ? |
| PARK17 | 16q12 | VPS35 | аутосомно-доминантный |
| PARK18 | 3q27 | EIF4G1 | аутосомно-доминантный |
| PARK18 | 1p32 | DNAJC6 | аутосомно-рецессивный |
| PARK18 | 21q22 | SYNJ1 | аутосомно-рецессивный |

Генетические факторы играют роль и в развитии спорадической формы БП. По современным представлениям, предрасположенность к спорадической форме БП определяется носительством неблагоприятных («рисковых») аллелей генов, участвующих в метаболизме дофамина, функционировании дофаминовых рецепторов, внутриклеточном процессинге аномальных белков, детоксикации ксенобиотиков (Pastor, 2012; Alonso-Navarro et al., 2014). Носительство «аллелей риска» не является фатальным само по себе, но создает неблагоприятный метаболический фон (предрасположенность), который может реализоваться в болезнь при условии воздействия дополнительных факторов – средовых (например, токсических), конституциональных и др.

Значимыми экзогенными факторами развития БП являются экзотоксины, поступающие из внешней среды (пища, колодезная вода и т.д.), с чем связывают эпидемиологические особенности БП – такие как повышенная встречаемость заболевания среди фермеров, контактирующих с пестицидами (Priyadarshi et al., 2001; Wirdefeldt et al., 2011). Доказана роль пестицидов и гербицидов в возникновении конформационных изменений молекул α -синуклеина с образованием α -синуклеиновых фибрилл – ключевого этапа патогенеза БП (Chorfa et al., 2014). Сходным образом могут действовать и другие нейротоксины, предположительно ассоциированные с БП (марганец, железо, алюминий и т.д.) (Jimenez-Jimenez et al., 2012).

Ключевым процессом, приводящим к гибели нейронов при БП, является избыточное накопление в них белка α -синуклеина, выявляющегося, главным образом, в пресинаптических терминалях и в значительно меньшей степени в телах нейронов и дендритах (Saiki et al., 2012). Образование телец Леви связывают с агрегацией α -синуклеина, обусловленной нарушением его метаболической деградации в клетке, расстройством аксонального транспорта или другими факторами (Moore et al., 2005; Breydo et al., 2012; Saiki et al., 2012). Предполагается, что образующиеся включения могут блокировать начальный сегмент аксона, нарушая аксональный ток и приводя к ретроградной дегенерации отростков нейронов, или препятствовать процессингу внутриклеточных органелл. Интересно, что сходный механизм патогенеза (накопление внутриклеточных нейрональных белковых включений) характерен также для болезни Гентингтона и ряда других нейродегенеративных заболеваний (Некрасов и др., 2012).

Клиническая картина БП многообразна и включает классические двигательные нарушения в виде гипокинезии, ригидности, тремора покоя и постуральной неустойчивости, а также многообразные вегетативные, сенсорные, психические симптомы (Литвиненко, 2006; Левин, Федорова, 2014). В последние десятилетия немоторным проявлениям БП стали уделять большое внимание: показано, что они возникают в силу дегенерации нейронов дорсального ядра блуждающего нерва, обонятельной луковицы, норадренергических нейронов

голубоватого пятна, серотонинэргических нейронов ядер шва, холинэргических нейронов ядра Мейнерта (Poewe, 2008; Uc et al., 2012). С поражением экстраингральных структур связаны такие проявления болезни, как anosmia, вегетативная недостаточность, депрессия, деменция. Большая часть вышеперечисленных немоторных проявлений может проявиться задолго до двигательных, например, гипосмия за 2–7 лет, депрессия за 3–6 лет, нарушение REM-фазы сна за 10–20 лет, констипация за 10–18 лет (Hawkes et al., 2010; Stern et al., 2012).

В настоящее время существует концепция постадийного клинического развития БП, в основу которой легла гипотеза H. Braak, сформулированная в 2003 году. Согласно этой гипотезе, основанной на патоморфологическом изучении α -синуклеин-содержащих изменений, у больных с различной тяжестью БП и лиц, не имеющих при жизни признаков паркинсонизма, болезнь прогрессирует на протяжении 6 стадий. Нейродегенеративный процесс при БП может начинаться с появления телец Леви в периферических вегетативных мезентериальных сплетениях, распространяясь центропетально, затем восходя от каудальных отделов головного мозга к коре (рис. 1) (Braak et al., 2006; Hawkes et al., 2010; Jellinger, 2011; 2012). На I стадии патологический процесс затрагивает дорсальное моторное ядро X нерва, обонятельную луковицу с прилегающей частью переднего обонятельного ядра, что обуславливает гипосмию и дисфункцию желудочно-кишечного тракта (констипацию). На II стадии при распространении дегенеративного процесса на ядра шва, части ретикулярной формации и голубоватое пятно появляются сенсорные изменения, в частности, болевые проявления, эмоциональные расстройства. На III стадии затрагивается процессом черная субстанция (пока без гибели нейронов), миндалина, педункулопонтинные ядра, оральное ядро шва, холинэргические магноцеллюлярные ядра базальных отделов переднего мозга, туберомамиллярные ядра гипоталамуса, что проявляется нарушением REM-фазы сна, аффективными расстройствами, депрессией. На IV стадии происходит снижение количества нейронов в компактной части черной субстанции, приводящее к двигательным нарушениям. Кроме того, на этой стадии

в патологический процесс вовлекается переходная зона между древней и новой корой, через которую следуют проекции первичных зон коры к префронтальной коре, что влечет за собой когнитивный дефицит в виде ослабления памяти и утраты личностной инициативы, проявления вторичной лобной дисфункции. На V стадии происходит нарастание когнитивных нарушений с одновременным появлением психотических расстройств вследствие вовлечения в процесс структур неокортекса, прежде всего ассоциативных зон в префронтальной, височной и теменной коре. На VI стадии происходит усугубление изменений в ранее пораженных структурах с вовлечением первичных сенсорных и моторных зон коры (Braak et al., 2003; Jellinger, 2012).

О «периферическом» генезе БП стали говорить, когда было показано, что в латентном периоде БП нейродегенеративные «паркинсонические» изменения (агрегаты α -синуклеина, тельца Леви) выявляются в периферических вегетативных нейронах: в клетках нервных сплетений кишечника, пре- и паравертебральных ганглиях, в дистальных симпатических терминалях и ганглиях симпатического ствола, нейронах надпочечников, слюнных желез, кожи и т.д. (Del Tredici et al., 2002; Beach et al., 2010; 2013; Hawkes et al., 2010). Считается, что вовлечение парасимпатических интрамуральных нейронов кишечника и клеток обонятельных ядер может быть наиболее ранними событиями, которые указывают на возможность вдыхания и/или алиментарного поглощения триггерного патогена (Jellinger, 2011). Дальнейшее распространение патологического процесса может происходить по волокнам обонятельного и блуждающего нервов (с поражением соответствующих нейронов каудального ствола), а также по механизмам ретроградного аксонального транспорта (в периферической вегетативной нервной системе – см. рис. 1) (Del Tredici, Braak, 2012).

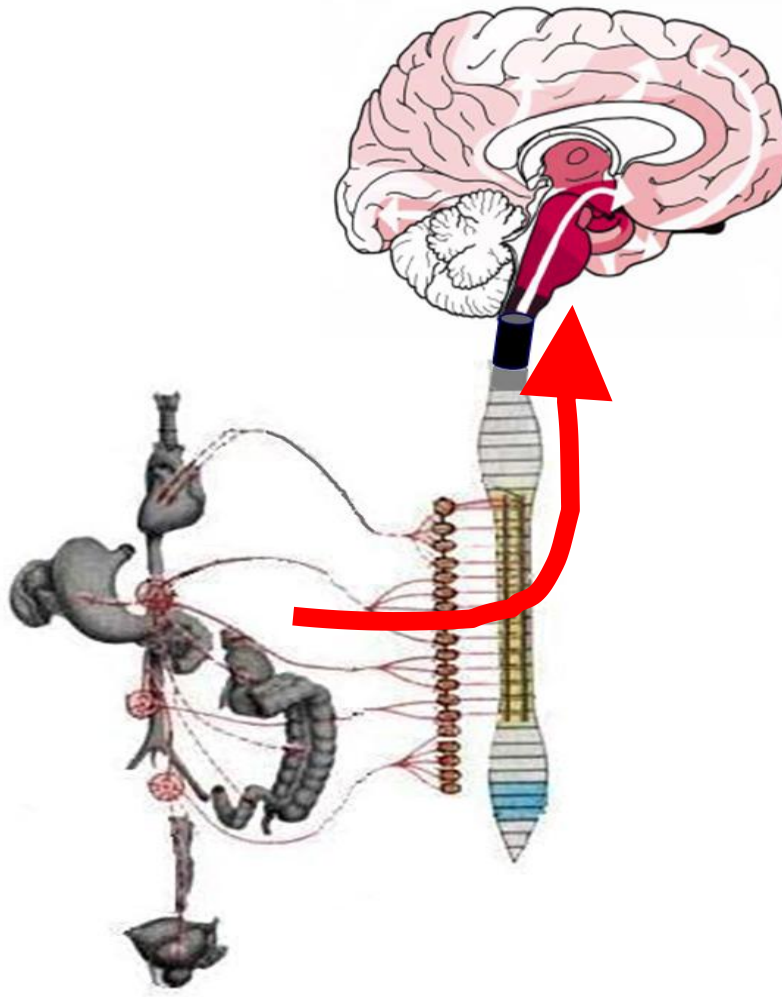


Рисунок 1. Стадийность распространения α -синуклеиновой патологии при БП

Лечение БП до настоящего времени базируется, главным образом, на осуществлении заместительной терапии, компенсирующей дисбаланс моноаминов и других нейротрансмиттеров в центральной нервной системе (ЦНС) (Карпова и др., 2003; Иллариошкин и др., 2006; Иллариошкин, 2009). Для успеха лечения критически важной является максимально ранняя диагностика заболевания, поэтому такое большое внимание в мире уделяется разработке и внедрению информативных биомаркеров патологического процесса.

1.2. Анатомия и физиология обонятельного анализатора

Обонятельный анализатор состоит из периферического отдела, проводящих путей, коркового центра (Винников, Титова, 1957) (рис. 2, 3).

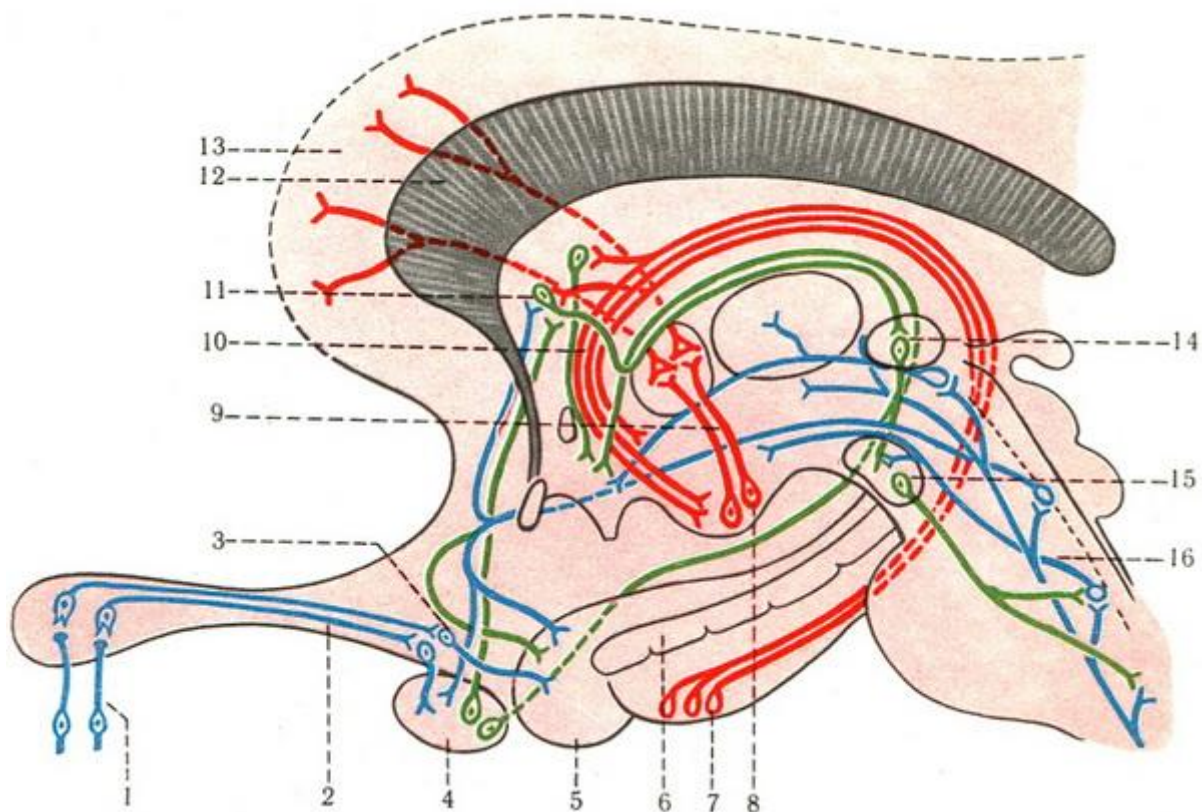


Рисунок 2. Схема проводящего пути обонятельного анализатора

1 — обонятельные нити; 2 — обонятельный тракт; 3 — обонятельный треугольник; 4 — миндалевидное ядро; 5 — крючок; 6 — зубчатая извилина; 7 — гиппокамп; 8 — сосцевидное тело; 9 — сосцевидно-зрительный пучок; 10 — пути свода; 11 — ядро прозрачной перегородки; 12 — мозолистое тело; 13 — поясная извилина; 14 — ядро поводка; 15 — межножковое ядро; 16 — tr. spinothalamicus.

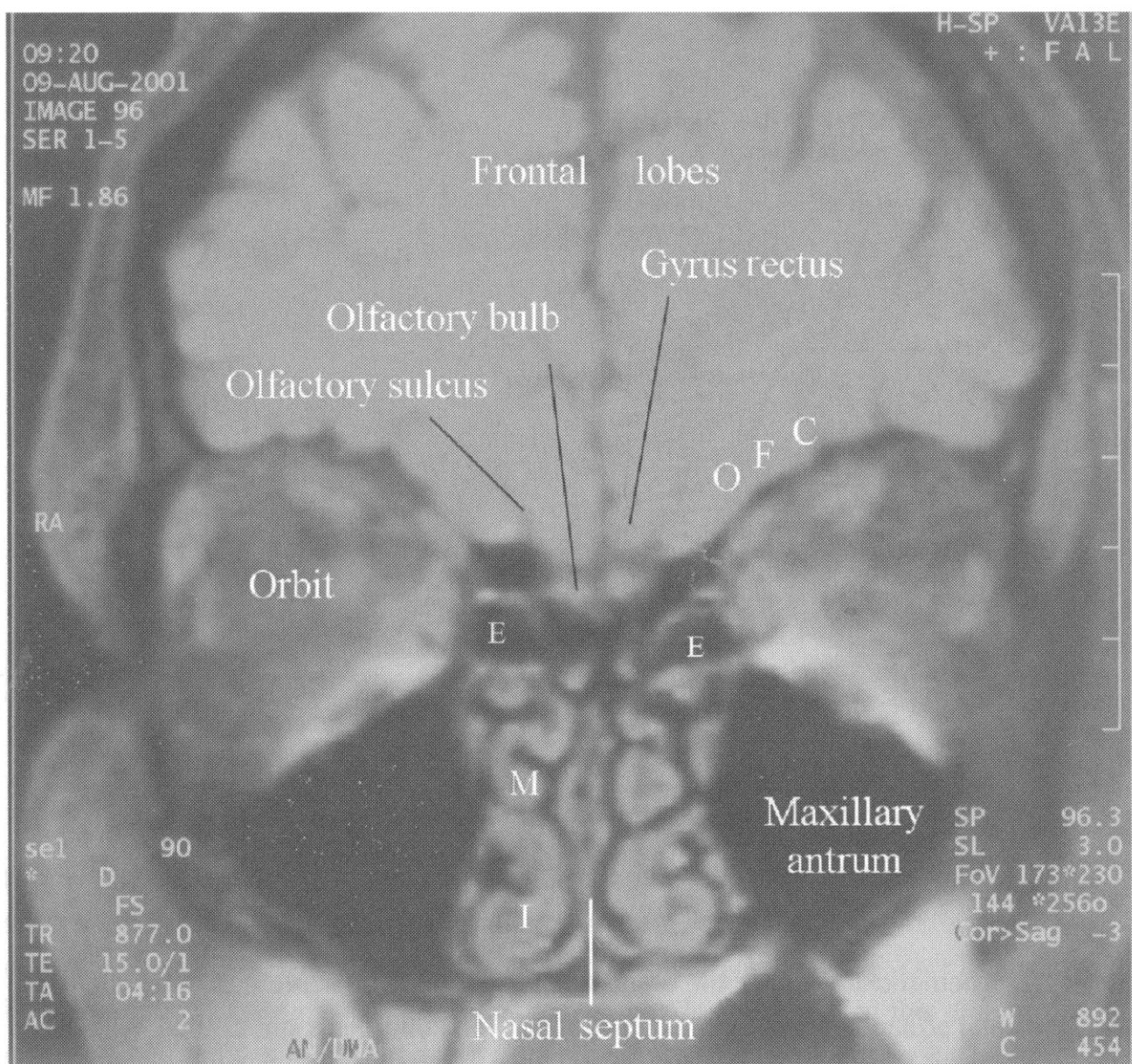


Рисунок 3. Центральные обонятельные структуры (МРТ, фронтальный срез)

Периферический отдел представлен обонятельными рецепторами, которые находятся в эпителии полости носа. Общая поверхность, занимаемая обонятельным эпителием в обеих половинах носа взрослого человека, невелика – 2–4 см². Он выстилает обонятельную область (regio olfactoria), находится на верхних отделах перегородки носа, верхней, и, частично, средней носовых раковинах. Эпителий покрыт слоем обонятельной слизи и содержит три типа первичных клеток: обонятельные рецепторы, опорные и базальные клетки. При нефорсированном вдохе вблизи обонятельного эпителия проходит 7–10%

вдыхаемого воздуха. Обонятельный эпителий имеет толщину приблизительно 150–300 мкм. Основная функция обонятельного рецептора состоит в выделении, кодировании и передаче информации об интенсивности, качестве и продолжительности запаха в обонятельную луковицу и далее, в специальные центры в головном мозге. Эпителий в обеих половинах носа человека содержит приблизительно 10 млн. обонятельных нейронов.

По происхождению и физиологическим характеристикам нейроэпителий близок к нервным клеткам головного мозга (Минор, 1970; Gane, 2010). Обонятельные клетки служат потенциальными воротами для токсичных соединений и инородных частиц, которые через волокна обонятельного нерва в обход гематоэнцефалического барьера могут непосредственно попадать в ЦНС, поэтому можно предположить существование специальной защитной системы – «назоэнцефалического барьера» (Okuyama, 1997).

Дендрит обонятельного периферического нейрона выходит к внешней поверхности эпителия, заканчиваясь утолщением, от которого отходит пучок из 12 ресничек, погруженный в слой слизи. Аксон выходит к внутренней поверхности эпителия, объединяясь с соседними аксонами, и образует филоны через *lamina cribrosa os aetmoidalis*, доходящие до обонятельной луковицы. Обонятельная луковица находится в обонятельном желобке – углублении в передней черепной ямке. Выделяют различные варианты анатомических особенностей обонятельного желобка, имеющие определенное клиническое значение (Keros, 1962).

Волокна обонятельных нервов, как и симпатические, являются безмякотными. Все волокна окружены эндотелиальной оболочкой, заменяющей им миелиновую. Мягкая мозговая оболочка, проникая из полости черепа, окружает нервные стволы, образуя их неврилему, твердая мозговая оболочка в области *lamina cribrosa os aetmoidalis* выстилает отверстия этой пластинки, а затем делится на два листка, один из которых образует фиброзную оболочку вокруг нервных волокон, другой продолжается в периост *laminae cribroae*. Именно дефекты твердой мозговой оболочки в области продырявленной пластинки, возникающие в результате травм либо аномалий, обуславливают появление

назальной ликвореи и восходящих риногенных инфекций (Винников, Титова, 1957).

Первичные центральные обонятельные образования расположенные в медиобазальных отделах передней черепной ямки, представлены обонятельной луковицей, где происходит переключение на второй нейрон, обонятельным трактом, обонятельным треугольником, включающим в себя тела третьего нейрона. Отростки обонятельных клеток в составе обонятельных полосок вступают в подмозолистое тело, полоску Брока. Вторичные центральные обонятельные образования локализуются в гиппокампе (*gyrus parahippocampalis*), в корковом слое *tractus olfactorii* и в латеральном обонятельном пучке. Корковые центры расположены в крючке *uncus*. Обонятельный анализатор располагает самыми обширными проекционными и ассоциативными связями. Проекционные системы осуществляют связь корковых обонятельных центров с подкорковыми, ассоциативные – осуществляют связь центров обонятельного анализатора с другими отделами коры головного мозга, обеспечивая разнообразные физиологические функции органа обоняния. Хорошо известно влияние запахов на эмоциональное состояние и работоспособность человека, что объясняется тесной связью центральных обонятельных образований со стволом мозга (Marioni et al., 2010).

С физиологической точки зрения, обоняние – способность ощущать и идентифицировать запахи. Специфическим раздражителем для обонятельного анализатора являются пахучие вещества (Бронштейн, 1977). Как и все органы чувств, обоняние обеспечивает человеку полноценное существование в окружающей среде, играет роль в охранительной, ориентировочной, пищевой, половой функциях человеческого организма.

Обонятельная система использует комбинаторную схему для идентификации одорантов и кодирования сигнала (Farbman, 1992; Sullivan, Dryer, 1996). Согласно ей, один тип обонятельных рецепторов активируется множеством одорантов и один одорант активирует множество типов рецепторов. Различные одоранты кодируются различными комбинациями обонятельных рецепторов,

причем увеличение концентрации стимула приводит к возрастанию числа активируемых рецепторов и к усложнению его рецепторного кода. В этой схеме каждый рецептор выступает в качестве одного из компонентов комбинаторного рецепторного кода для многих одорантов и выполняет роль буквы, совокупность которых составляет слово – запах. Минимальные структурные отличия молекул одорантов по функциональной группе, по длине углеродной цепи, по пространственной структуре приводят к различному рецепторному коду. Для отличительного признака молекулы одоранта, способного изменить кодировку запаха, был предложен термин «одотоп» (odotope), или детерминант запаха. Одиночный обонятельный рецептор способен распознавать молекулы, отличающиеся длиной углеродной цепочки всего лишь на один атом углерода, или молекулы, имеющие одинаковую длину углеродной цепочки, но отличающиеся функциональной группой. Учитывая, что в эпителии млекопитающих имеется приблизительно 1000 видов обонятельных рецепторов, можно полагать, что такая комбинаторная схема позволяет различить громадное число одорантов (человек различает до 10 000 запахов).

Современная концепция механизма обонятельной рецепции отводит ведущее место рецепторным белкам (Kuan, Schoefield, 1986; Farbman, 1992). Хотя до настоящего времени белки, ответственные за взаимодействия с молекулами пахучих веществ, не выделены в чистом виде, для многих из них уже известны кодирующие последовательности в молекуле ДНК (Sullivan, Dryer, 1996). В слизи, помимо растворимых в воде белков, содержатся 2 вида других, взаимодействующих с молекулами одорантов – одорант-связывающие белки (ОВР) и одорант-разрушающие ферменты. Разные подвиды ОВР отличаются высокой избирательностью взаимодействия с одорантами различных химических классов. Полагают что ОВР способствуют растворению одоранта и транспортируют его молекулы сквозь слой слизи. Продукты, получающиеся в результате работы одорант-разрушающих ферментов, также вносят вклад в восприятие запаха.

В обонятельном эпителии обнаружены ферментные системы, осуществляющие химические превращения потенциально токсичных

гидрофобных соединений в водорастворимые соединения (Gladysheva, Troitskaya, 1994). В конечном итоге все поступающие в слой слизи молекулы одорантов быстро, практически одновременно с завершением вдоха, теряют свою «запаховую» активность (Майоров В.А. 2006).

Связывание молекулы одоранта с рецепторным белком активирует так называемый G-белок, расположенный на внутренней стороне клеточной мембраны. G-белок в свою очередь активирует аденилатциклазу – фермент, преобразующий внутриклеточный аденозинтрифосфат в циклический аденозинмонофосфат. А уже аденозинмонофосфат активирует так называемый ионный канал – белок, который открывает и закрывает вход внутрь клетки для заряженных частиц. Когда ионный канал открыт, в клетку проникают катионы металлов. Таким образом, меняется электрический потенциал клеточной мембраны и генерируется электрический импульс, передающий сигнал с одного нейрона на другой. После прохождения нескольких молекулярных стадий передачи внутриклеточного сигнала происходит его усиление, в результате которого небольшого числа молекул одоранта бывает достаточно для генерирования нейроном электрического импульса.

Благодаря обширным связям центральных отделов обонятельного анализатора со стволовыми отделами головного мозга, лимбической областью ретикулярной фармации, гипоталамусом, обонятельная функция связана с частотой сердечных сокращений, частотой дыхательных движений, температурой тела, артериальным давлением, мышечным тонусом, координацией (Викторов, 1995; Marioni et al., 2010).

Имеющийся в полости носа Вомеро-назальный орган тоже относится к обонятельной системе, но воспринимает только ферромоны, не действуя на обонятельный эпителий. Выявлена его связь с репродуктивной системой, материнским поведением, выбором полового партнера (Knecht et al., 2003; Monty-Bloch, Grosser, 1991). По воздействию на обонятельный, языкоглоточный, тройничный нервы различают одоранты ольфакторного и смешанного действия (ольфакто-тригеминального, ольфакто-глоссофарингеального). К веществам,

являющимся адекватным раздражителем обонятельного нерва, относятся настойка валерианы, вода горького миндаля, корица, гвоздика, розовое, лавандовое, укропное масло, ванилин, мед, табак, кофе и др. К ольфакто-тригеминальным раздражителям относятся формальдегид, 2% нашатырный спирт, 5% йод, ментол, ацетон, камфорное масло. К ольфакто-глоссофарингеальным относятся раствор уксусной кислоты, йодоформ, хлороформ (Благовещенская, 1990).

1.3. Классификация обонятельных нарушений

Не существует единой классификации обонятельных нарушений. Их разделяют по времени возникновения на врожденные и приобретенные. Среди врожденных наиболее часто встречается синдром Кальмана (Gilad et al., 2003). Патология передается по аутосомно-доминантному типу. При этом синдроме имеет место гипогонадотропный евнухоидизм и отсутствие обоняния. Также могут наблюдаться аномалии почек, глухота, диабет, деформация лицевого скелета.

Стойкие приобретенные нарушения обоняния различают на: а) риногенные, связанные с патологией полости носа; б) нейросенсорные – периферические (вовлечение нейроэпителиальных клеток в полости носа, обонятельных нервов) и центральные (поражение структур в передней черепной ямке – обонятельная луковица, тракт, треугольник, либо поражение центральных кортикальных отделов обонятельного анализатора) (Благовещенская, 1990).

Также дизосмии делятся на количественные и качественные. Количественные: гипосмия – повышение порога обоняния, anosmia – отсутствие обоняния, гиперосмия – резкое понижение порога обоняния и повышенная чувствительность к запахам. Гиперосмия встречается при беременности, как аура при мигрени, при опухолях мозга, рассеянном склерозе, патологии щитовидной железы. К качественным дизосмиям относят нарушение дифференциации запахов, нарушение распознавания (идентификации) и искажение запахов (паросмии).

Обонятельные нарушения полиэтиологичны. Причинами риногенных дизосмий могут быть заболевания носа и носовых путей, сопровождающиеся

механическим затруднением доступа одорантов в обонятельную область, изменением рН секрета боуменовых желез, являющимся растворителем пахучих веществ. Поражение рецепторного обонятельного аппарата происходит при атрофических и субатрофических изменениях слизистой оболочки носа, метаплазии реснитчатого эпителия (Димов, 1978). Обычно данная патология сопровождается гипо- и аносмией.

Периферические нейросенсорные дизосмии вызваны травмой обонятельной зоны (включая операции на структурах полости носа), травмой ситовидной пластинки, воспалительным процессом, вызванным вирусами, лекарственной и химической интоксикацией, аллергической реакцией, гипо- и авитаминозом В12, А (Мартинкенас, 1976; Clostre, 1994; El-Habashi et al., 2010). Выявлено, что при токсическом действии препаратов на нейроэпителий полости носа нарушается взаимодействие рецепторной клетки с молекулами G-протеина, отмечается продуцирование пептидов, угнетающих активность рецепторных обонятельных клеток (Mozell, Hornung, 1986; Cain et al., 2007). Повреждение G-протеина отмечено рядом авторов и на фоне эндокринной патологии (псевдопаратиреозидизм, болезнь Аддисона-Бирмера, синдром Кушинга).

Патологические изменения на уровне обонятельного нерва чаще всего бывают обусловлены инфекционными заболеваниями, обменными нарушениями, токсическим воздействием, демиелинизирующим процессом, повреждением при хирургических вмешательствах, обонятельными менингиомами. Проявляются гипо-, ан-, гипер- и паросмией (извращением запахов, обонятельными галлюцинациями).

Центральные нарушения обоняния возникают при патологии в передней и средней черепных ямках. Причинами центральных обонятельных нарушений могут быть черепно-мозговая травма, нарушения мозгового кровообращения, опухоли головного мозга, демиелинизирующие процессы, обменные нарушения, генетические, инфекционные заболевания, саркоидоз, болезни Паркинсона и Альцгеймера. У таких больных выявляются как количественные, так и качественные нарушения обоняния.

1.4. Методы исследования обонятельного анализатора

Функции обоняния присущи определенные физиологические свойства, такие как порог возбуждения, латентный период, сенсбилизация, адаптация и др. Порог обоняния характеризуется минимальной концентрацией пахучего вещества (ПВ), при которой возникает ощущение запаха. Порог зависит от природы ПВ, его агрегатного состояния, температуры, качества носового дыхания, состояния рецепторного аппарата и ЦНС в целом. Немаловажную роль в повышении чувствительности играет тренировка к различению запахов.

Наибольшей чувствительностью к запахам обладают лица в возрасте 8–10 лет, незначительно уступают им лица в возрасте 16–18 лет, чувствительность в возрасте 21–39 лет оказалась в три раза ниже, чем в первой группе, и в два раза ниже, чем во второй (Doty, 2009). У пожилых и престарелых обоняние без видимых патологических причин может быть в 10 раз ниже, чем у молодых. Это объясняется инволюцией обонятельного анализатора (как части ЦНС) и периферическими изменениями – дистрофией слизистой носа, уменьшением количества и изменением ферментного состава слизи, выделяемой опорными клетками обонятельного эпителия.

Латентный период обонятельного анализатора для здорового в среднем составляет 0,4–0,5 с. Его изменчивость обусловлена теми же факторами, что и порог обоняния (Cole. Navast, 1986). По мнению многих исследователей (Минор, 1972; Бронштейн, 1977; Ottoson, Shepherd, 1967), чувствительность и латентный период обонятельного анализатора во многом зависят от его свойства адаптироваться к действующему пахучему веществу. Физиологический смысл явления адаптации в утрате им остроты ощущения по мере действия адекватного раздражителя. Адаптацию связывают с центральными механизмами нервной деятельности, такими как отрицательная индукция, охранительное торможение и др. Предположительно адаптация наступает, когда приближается предел насыщения рецепторов ПВ.

Существует множество различных методов исследования обонятельного

анализатора, начиная с визуально-аналоговой шкалы и заканчивая методом ольфактосцинтиграфии (Heiselmann, Rivlin, 1986; Dzaman et al., 2007; Vodichka J., 2007; Zhao et al., 2007; Ciprandi et al., 2009).

Обонятельные обследования делят на субъективные и объективные. Первые – где требуется сознательный ответ испытуемого о наличии запаха, его интенсивности, качестве, приятности. Вторые – где регистрируется реакция нервной системы. Doty (2009) классифицирует обонятельные тесты на 3 категории: психофизические, электрофизиологические и психофизиологические.

1. Психофизические тесты – это тесты, где пациент обязан указать, воспринят стимул или нет. Они бывают качественными и количественными. В количественных тестах стимулы имеют небольшие отличия по концентрации; в качественных пациент должен дифференцировать или распознать запах.

Современные психофизические тесты представляют собой большое разнообразие (Eibenstein, 2005) (таб. 2).

В настоящее время в разных странах сложились свои предпочтения методик ольфактометрии. В США предпочитают UPSIT – идентификационный тест Пенсильванского университета, разработанный R. Doty. Тест состоит из 40 ароматов, которые в надпороговых концентрациях находятся в кристаллах. Запах на коричневой полоске выпускается путем скарификации последней. Для каждого запаха 4 варианта ответа, и пациент должен дать ответ, даже если запах не распознан. Надежность этого теста = 0,92. Тест используется для выявления обонятельной дисфункции при Лор-заболеваниях, травмах головы, нейродегенеративных заболеваниях, когнитивных нарушениях, рассеянном склерозе и для выявления симулянтов, которые намного чаще, чем предполагается, избегают правильных ответов. Используют также ряд схожих скрининг-тестов (версии UPSIT) – CCSIT, PST и др. (Duff K, 2002).

Таблица 2. Психофизические обонятельные тесты (Eibenstein, 2005)

| Обонятельные тесты | Тестируемые функции |
|---|-------------------------------------|
| Connecticut Chemosensory Clinical Research Cnter (CCCRC) Test | Идентификация, порог |
| University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT) | Идентификация |
| Cross-Cultural Smell Identification Test (CCSIT) | Идентификация |
| Pocket Smell Test (PST) | Идентификация |
| Smell Threshold Test | Порог |
| 12-item Odour Memory Test | Обонятельная память, дискриминация |
| Odorant Confusion matrix | Идентификация |
| T and T Olfactometer | Порог |
| Olfactory Perception Threshold Test (OPTT) | Порог |
| Biolfa Olfactory Test | Идентификация |
| Sniff Magnitude Test | Приятность |
| Sniffin' Sticks (SS) | Идентификация, дискриминация, порог |
| Smell Diskettes Test | Идентификация |
| Scandinavian Odour Identification Test | Идентификация |
| San Diego Odour Identification Test | Идентификация |

В Европе с 1995 года сертифицирован *Sniffin' Sticks test* (Сниффин Стикс тест, ССТ). Сейчас его используют в Германии, Австрии, Швейцарии, Италии. Тест является многоразовым, портативным, функционирует 6–12 мес. Включает скрининг и экстендид (расширенный) тесты. Имеются данные по использованию данного теста при исследовании латерализации обоняния в группах лиц с риногенной патологией, опухолями ЦНС (Gudziol et al., 2007). Результаты обонятельных тестов у женщин лучше, чем у мужчин, а результаты у пожилых хуже во всех тестах (Landis et al., 2004; Katotomichelakis et al., 2007). Использование более приятного запаха в пороговом тесте дает лучший, по

сравнению с n-бутанолом, результат (Zernecke et al., 2010). Скрининг-тест состоит из 8 пробирок: пробирки 1–3 содержат стимул для n. olfactorius, 4–6 – для n. olfactorius и n. trigeminalis, 7 – преимущественно для n. trigeminalis, 8 – пустая. Также в нем имеется 4 флакона с разными вкусами – горький, соленый, кислый, сладкий. Тест позволяет сориентироваться, снижено ли обоняние у пациента. Экстендид-тест состоит из трех испытаний: определения Порога, Дискриминации, Идентификации. На каждом испытании пациент может набрать от 1 до 16 баллов. Запахи в Дискриминационном и Идентификационном тестах находятся в надпороговом уровне. При общем индексе обоняния 15 и менее диагностируется функциональная anosmia, 16–29 баллов – гипосмия, 30 баллов и более – нормосмия. Авторами этого теста получены нормативные данные по Порогам обоняния, Дискриминации и Идентификации отдельно для мужчин и женщин в 4-х возрастных группах: 5–15 лет, 16–35 лет, 36–55 лет и старше 55 лет, и отдельно правой и левой половин носа (Hummel et al., 2007).

Менее распространен в Европе Скандинавский тест – SOIT. Тест включает 16 запахов – яблоко, деготь, аммиак, уксус, сирень, лимон, анис, хвоя, ваниль, миндаль, апельсин, корица, мята, можжевельник, фиалка, гвоздика. 3 из них – стимулы для тройничного нерва: аммиак, мята, уксус. Преимущество теста – цена, надежность (0,79) и быстрое проведение (10–15 минут).

Реже используются другие тесты – SMT-тест (Bensafi et al., 2003; Frank et al., 2003), SDT-идентификационный тест, нашедший широкое применение в парфюмерии (Briner, Simmen, 1999), Barselona Smell Test-24 (BAST-24) (Cardesin et al., 2006) и т.д.

Наиболее часто в настоящее время в нашей стране используется набор W.Bornstein (1929). В наборе 8 ПВ, расположенных в последовательности от самого слабого (№1) до самого сильного (№8): стиральное (хозяйственное) мыло, розовая вода, горькоминдальная вода, деготь, скипидар – действуют в основном на обонятельный нерв; водный раствор аммиака, уксусная кислота – действуют на обонятельный и тройничные нервы; №8 – хлороформ, действует на обонятельный и языкоглоточные нервы (Благовещенская, 1990).

2. *Электрофизиологические тесты* предполагают более сложное оборудование, при этом оценивается электрическая активность с поверхности обонятельного эпителия или биоэлектрическая активность мозга. Впервые В.Я. Данилевский в 1891 г. отметил, что в ответ на действие пахучих веществ в ЦНС могут быть зарегистрированы определенные реакции. В дальнейшем С.А. Саркисову и М.Н. Ливанову удалось зарегистрировать биоэлектрический потенциал в области обонятельной луковицы и обонятельной зоны коры больших полушарий кролика, они же обнаружили изменение этих потенциалов на фоне адекватного раздражения обонятельного анализатора. Дальнейшие исследования органа обоняния с помощью электрофизиологических методов (Ройтбак, Хечинашвили, 1952) позволили выявить ряд особенностей строения и функции обонятельного органа.

Под действием ПВ на обонятельный эпителий его поверхность становится электроотрицательной по отношению к глубжележащим тканям и к границе воздух/слизь. Эта электрическая реакция, называемая электроольфактограммой, складывается из ответов большого числа отдельных рецепторных клеток. Методом регистрации ответа одиночного рецептора установлено, что рецепторы обладают специфической избирательностью к ПВ (Бабияк и др., 2002). Тем не менее, из-за плохой переносимости пациентами внутриносовых электродов электроольфактограмма не получила широкого применения в клинике.

Еще один подход был предложен в 2004 г. (Wang et al., 2004): авторы обнаружили, что поверхностные электроды, расположенные на спинке носа, могут надежно измерить потенциалы, которые будут соответствовать внутриносовым.

3. *Психофизиологические тесты* основаны на регистрации обонятельных вызванных потенциалов на ЭЭГ, обонятельно-вегетативных рефлексов (дыхательный, кожно-гальванический, частоты сердечных сокращений) (Овчинников Ю.М. и др., 1999).

Для исследования методом обонятельных вызванных потенциалов в полость носа подается теплый увлажненный воздух с различными одорантами, стимулирующими тройничный и обонятельный нервы. Для стимуляции только

обонятельного нерва используют ванилин, 2-фенилэтилалгликоль, сероводородную кислоту или амилацетат. Для ограниченной стимуляции тройничного нерва используют диоксид углерода (Rombaux et al., 2009).

Еще один метод объективной ольфактомерии основан на регистрации и анализе параметров ольфакто-пупиллярного рефлекса. При использовании автоматизированного компьютерного пупиллографического комплекса АПК-01 проводится сопоставление параметров зрачкового рефлекса в ответ на световой стимул до и после воздействия различными одорантами (Овчинников Ю.М. и др., 1999г.).

В настоящее время методы объективной ольфактометрии не получили большого распространения и используются преимущественно в исследовательских целях, возможно, из-за высокой стоимости.

Ретроназальное обоняние можно оценить при помощи набора из 20 ароматов в форме порошка, помещенных на середину языка на фенестрированной пластине (Landis et al., 2004). Существует также способ внутривенной стимуляции обоняния (Nakashima et al., 2006), используемый прежде всего в Японии. Предположительно, стимул поступает к обонятельным рецепторам через кровотоки, и, если аромат воспринят, значит дуга рецептора функционирует. Используется обычно тиамин пропилсульфид. Физиологическое основание данного исследования спорно, и данная процедура, учитывая инвазивную природу и трудности в интерпретации, широко не используется.

С помощью новой методики – ольфактосцинтиграфии – при назальном введении ^{201}Tl возможна визуализация функционального состояния обонятельной луковицы при обонятельной стимуляции. Возможно, в будущем она сможет использоваться для выявления посттравматических обонятельных потерь и слежения за процессом регенерации обонятельных нервов (Hideaki et al., 2009).

Имеются также сведения об участии вомеро-назального органа в обонянии, что предполагает использование своих подходов к тестированию (Trinh, Storm, 2003).

1.5. Обонятельные нарушения при БП

Большой интерес для неврологов представляет наличие обонятельных нарушений при нейродегенеративных заболеваниях. БП, как уже говорилось, на самых ранних стадиях характеризуется развитием обонятельного дефицита (Ward et al., 1983; Doty, 2009). Обонятельные нарушения возникают за несколько лет до двигательных расстройств (Muller et al., 1976; Ponsen et al., 2004; Haehner et al., 2007).

Первые публикации по обонятельному дефициту при БП появились в 1975 году. Описано было повышение порога обоняния у 22 пациентов с клиническим диагнозом БП при вдыхании банан амилацетата (Ansary, Johnson, 1975).

Последующие исследования подтвердили наличие более чем у 50% пациентов с БП повышенного порога при вдыхании амилацетата. В целом, среди пациентов с БП обонятельные нарушения выявляются в 70–90% случаев (Doty et al., 1992; Hawkes, Shephard, 1993; Ponsen et al., 2004), а по данным Lotsch с соавторами (2008) – даже в 99% случаев. При этом обонятельные нарушения могут не ощущаться самим пациентом, поэтому для их выявления принципиальным является проведение специального тестирования (Deems et al., 1991).

После возникновения «субклинических» обонятельных нарушений через 2–7 лет у пациентов развивается моторная стадия БП (Berendse et al., 2001). Показано, что среди неврологически здоровых лиц с выявленным обонятельным дефицитом как минимум у 10–13% в будущем развивается БП (Haehner et al., 2007). Лица со сниженной функцией обоняния имеют более высокий риск БП либо выявления телец Леви на аутопсии: в популяционном исследовании PRIPS (Prospective validation of Risk factors for the development of Parkinson Syndrome) относительный риск развития БП среди лиц с гипосмией за три года составил 3,9 (Berg et al., 2012; Siderowf et al., 2012), а по данным проспективного исследования Гонолулу, риск развития БП у неврологически здоровых людей с гипосмией возрастает в 5 раз (Ross et al., 2008). У ближайших родственников больных БП гипосмия повышает риск развития заболевания в ближайшие 2 года на 10–20%

(Ponsen et al., 2004).

Показано, что снижение обоняния характерно для БП и болезни диффузных телец Леви, но не для других паркинсонических синдромов (прогрессирующий надъядерный паралич и т.д.) (Poewe, 2008). У пациентов с БП степень гипосмии коррелирует с основными двигательными и недвигательными проявлениями БП, такими как нарушение поведения в фазу «быстрого» сна и др., а также с дисфункцией дофамина по данным ОФЭКТ (Berendse et al., 2011). Точность оценки степени и характера гипосмии значительно повышается при использовании специальных тестов – UPSIT (Пенсильванский тест), Sniffin' Sticks и др.

Как уже сказано ранее, моторные проявления при БП начинаются при гибели не менее 60% дофаминэргических nigralных нейронов, тогда как для обонятельной дисфункции подобные корреляции установить сложнее (Tissing et al., 1998). В целом, не выявлено зависимости гипосмии от стадии болезни: так, на развернутых стадиях БП количественная оценка дефицита обоняния, по данным многих авторов, не коррелировала с возрастом, тяжестью состояния (включая уровень моторных и когнитивных нарушений), длительностью заболевания и проводимой терапией (Quinn et al., 1987; Boesveldt et al., 2008; Boesveldt, Verbaan, 2009; Doty, 2009). Однако есть и другая точка зрения: используя Sniffin' Sticks-тест, Daum et al. (2000) нашли отрицательную корреляцию между уровнем дискриминации запахов и тяжестью БП. Аналогичным образом, Tissingh et al. (2001) выявили отрицательную корреляцию между обонятельной дискриминацией и стадией заболевания по шкалам UPDRS и Hoehn-Jahr.

Hawkes с соавт. (1993) с помощью UPSIT-теста обнаружили возрастную линейную регрессию обоняния при БП, что свидетельствует об объединенном эффекте понижения обоняния как по возрасту, так и по развитию БП. Эти данные показывают сложность интерпретации гипосмии у пожилых пациентов с БП. Действительно, способность идентификации запахов начинает уменьшаться уже с 36 лет, а между 56 и 80 годами 50% лиц имеют тот или иной дефицит обоняния (Schiffman et al., 1976). Поэтому роль «паркинсонической» нейродегенерации в

развитии ольфакторного дефицита нуждается в дальнейшем изучении.

Deeb et al. (2006) сообщили о существенной корреляции между суммой баллов в UPSIT-тесте и моторными нарушениями уже в ранних стадиях БП. Это наблюдение, наряду со многими другими, подчеркивает ассоциацию обонятельных и моторных нарушений при БП.

Согласно данным Sniffin' Sticks-теста, у пациентов с БП ольфакторная дисфункция проявляется в виде ухудшения всех трех показателей, но наиболее значимым является нарушение идентификации запахов, при этом, с удлинением срока идентификация запахов остается неизменной, а вот значения дискриминации запахов ухудшаются (Boesveldt S., Verbaan D., 2008). В отличие от этих данных, Lotsch с соавторами (2008) при проведении Sniffin' Sticks-теста сделали вывод, что наиболее показательна для БП сумма всех трех изучаемых параметров в целом, менее значим пороговый тест, еще менее значимы идентификация и дискриминация по отдельности.

При исследовании гипосмии в качестве биомаркера БП интересны работы, оценивающие прогностический потенциал ольфакторных нарушений непосредственно для самого течения БП. В своей работе Stephenson с соавторами (2010) показали связь между выраженностью гипосмии и повышенным риском определенных осложнений БП, а именно, когнитивных нарушений и зрительных галлюцинаций. Для этого с помощью UPSIT-теста были обследованы 100 пациентов с БП, длительность от начала симптомов БП до тестирования обоняния составила в среднем 3,6 лет. При повторном обследовании спустя $6,8 \pm 4,6$ лет оказалось, что у 37% больных развились зрительные галлюцинации, у 38% – когнитивные нарушения, у 66% – дискинезии, а у 65% появились падения. Сопоставление этих осложнений с данными UPSIT показало, что выраженная гипосмия является прогностически неблагоприятной в отношении развития когнитивных нарушений и зрительных галлюцинаций. При этом гипосмия не является предиктором моторных осложнений БП. Был сделан вывод, что нарушения обоняния отражают, прежде всего, экстраингральную патологию, а не стриатонигральную дисфункцию. Это согласуется с постадийным развитием БП, в

котором обонятельные луковицы представляют собой промежуточный этап на пути распространения телец Леви к коре больших полушарий. Сходные данные получены Vaba et al. (2012): авторы показали, что выраженная гипосмия – предиктор развития деменции при БП по результатам 3х-летнего наблюдения.

Таким образом, поскольку гипосмия может быть непосредственным, прогностически важным маркером инвалидизирующих нейропсихиатрических осложнений, ее диагностика имеет значение для выстраивания особой стратегии лечения БП.

Каковы же причины гипосмии при БП?

Снижение обоняния объясняется, в первую очередь, патоморфологическими исследованиями, в которых показано, что обонятельные луковицы поражаются на начальных стадиях еще до вовлечения черной субстанции в процесс нейродегенерации (Braak et al., 2003; Duda, 2010). Обонятельная луковица содержит около 20 медиаторов, включая дофамин. Контроль движения, эмоциональный ответ, способность испытывать наслаждение и боль – во всех этих процессах, на уровне мозговой деятельности, участвует дофамин. И если моторный дефицит при БП связан с дофаминэргической денервацией стриатума, то в обонятельной луковице при БП (во всяком случае, в дебюте заболевания) значимого дефицита дофамина нет. Иными словами, у пациентов имеет место функциональная аносмия, которая подтверждена исследованиями Herting et al. (2008). Ею с коллегами проведено пролонгированное исследование обонятельной функции у пациентов с идиопатической БП. При проведении повторных обонятельных тестов через 3–6 лет обнаружилось, что ольфакторная функция нестабильна, а ее изменения имеют сложный нелинейный характер.

Объяснение обонятельной дисфункции при отсутствии дефицита дофамина в обонятельной луковице найдено Huismann et al (2004). Авторы обнаружили увеличение дофаминэргических нейронов в луковице у больных БП, что вызывает изменения в расшифровке ольфакторной информации. В этом случае ольфакторный дефицит может быть связан с увеличением ингибирования

дофаминэргических нейронов в луковице, что способствует гипосмии или функциональной anosмии. Имеющиеся периодические флюктуации этих процессов могут вызвать нестабильность ольфакторной функции, при которой гипосмия может перейти в anosмию и обратно. Не вызывает сомнений, однако, что с течением времени, по мере перехода заболевания в развернутую стадию, число клеток в обонятельной луковице начинает снижаться, особенно в переднем обонятельном ядре (AON). Потеря нейронов AON коррелирует с продолжительностью болезни (Pearse et al., 1995). Позже у пациентов с БП были обнаружены повреждения по всему обонятельному тракту с вовлечением AON, обонятельных бугорков, а также пириформной, энторильной и пирамидальной коры в лимбической системе мозга (Del Tredici, Braak, 2004).

Иммунохимические исследования привели к находкам в виде наличия у пациентов с БП патологических агрегатов α -синуклеина в обонятельных нейронах (Duda et al., 1999). Позже были исследованы образцы биопсии слизистой носа пациентов с клинической стадией БП наряду со здоровыми людьми с anosмией – четкого различия между группами не обнаружено (Witt et al., 2006), по-видимому, из-за отсутствия иммуногистохимического окрашивания на α -синуклеин. Предполагается, что обнаружение в биоптатах обонятельного эпителия здоровых лиц агрегатов α -синуклеина может свидетельствовать о преклинической стадии БП. На более поздних стадиях ольфакторная луковица и пути оказываются среди многих пораженных регионов мозга, особенно богатых тельцами и невритами Леви (Braak et al., 2003).

Важный механизм нейропластичности, имеющий отношение и к функции обоняния – образование новых нейронов. Нейрогенез во взрослом мозге доказан для двух областей головного мозга: субвентрикулярной зоны и зубчатой извилины гиппокампа, причем установлено, что у животных и человека нейральные прогениторные клетки и новообразующиеся нейроны мигрируют в область обонятельных луковиц (Bédard, Parent, 2004).

Роль темпоральной зоны в ольфакторной памяти была изучена с помощью ПЭТ у прооперированных на разных зонах головного мозга (исключая

обонятельные области) пациентов с эпилепсией (Dade et al., 2002). Только у пациентов после резекции орбито-фронтальной и темпоральной зон имели место обонятельные нарушения (West, Doty, 1995). Raush et al. (2000) предположили, что в обонятельной памяти играет роль правая височная доля, в то время как Henkin et al. (1977) обнаружили, что у прооперированных с удаленной левой височной долей идентификация запахов хуже, чем у пациентов с резецированной правой височной долей.

Кора головного мозга может играть активную роль не только в ощущении запахов, но и в процессинге обонятельной памяти у пациентов с резекцией правой или левой височной доли мозга. Соответствующие исследования при шизофрении и эпилепсии наводят на мысль о большой заинтересованности в обонятельном процессинге правополушарных структур (Henkin et al., 1977). В некоторых других исследованиях предположена возможная доминанция правого полушария в ответ на неприятный запах (Bensafi et al., 2003).

При БП связь корковой атрофии с нарушением обоняния оставалась до конца не изученной, и существенный шаг был сделан недавно группой Lee et al. (2014), которые исследовали у этих пациентов объем серого вещества обонятельных областей мозга с помощью воксел-ориентированной МРТ-морфометрии. Было показано, что у пациентов с БП по сравнению с контрольной группой отмечалось двустороннее уменьшение объема пириформной и орбитофронтальных корковых областей головного мозга. При этом меньшие показатели по идентификационному тесту обоняния отмечались у пациентов с меньшим объемом вышеназванных областей, т.е., имелась корреляция между степенью гипосмии и выраженностью церебральной атрофии в связанных с обонянием отделах мозга (Lee et al., 2014). Авторы делают заключение о том, что атрофия первичных и вторичных обонятельных корковых областей, наблюдаемая при БП, связана с нарушением обоняния, свойственным пациентам с данным заболеванием.

Помимо нарушения дофаминергической медиатороной системы, в генезе обонятельных нарушений при БП имеет значение изменение холинергической

активности в гиппокампе, миндалине и неокортексе. В исследовании Bohnen et al. (2010) с помощью обонятельного теста UPSIT и ПЭТ с [¹¹C] метил-4-пиперидинил пропионатом выявлена была достоверная позитивная связь между активностью холинэстеразы в лимбической системе и уровнем нарушения обоняния. При этом снижение обоняния по шкале UPSIT больше коррелировало с уровнем активности холинэстеразы в лимбической системе, чем с активностью моноаминергической иннервации в стриатуме.

Поскольку на сегодня имеется уже достаточно данных о наличии обонятельных нарушений в премоторной стадии БП (Ponsen et al., 2004; Haehner et al., 2007), последние исследования обоняния при нейродегенеративных заболеваниях направлены на отработку алгоритма для дифференциальной диагностики и раннего выявления так называемой группы риска – лиц, имеющих высокую предрасположенность к развитию БП. Так, например, обонятельное тестирование входит в скрининговые популяционные программы PARS (Parkinson Associated Risk Syndrome), PRIPS (Prospective validation of Risk factors for the development of Parkinson Syndrome) и др. (Diederich et al., 2010; Berg et al., 2012, 2013; Siderowf et al., 2012).

Работы группы S. Boesveldt показывают, что расширенные обонятельные тесты не увеличивают диагностическую точность при БП по сравнению с одиночными тестами. Очевидно, идентификационного теста из 16 предметов, входящего в Sniffin' Sticks-тест, достаточно, чтобы уловить ольфакторные нарушения при его использовании. Также Boesveldt с соавторами (2008, 2009) показано, что лучшие различия БП и контроля показывает комбинация тестов «порог» + 16-ПВ-«идентификация». Можно заключить, что комбинации различных тестов обеспечивают наиболее оптимальный подход в диагностике обонятельных нарушений, причем пороговый тест представляется одним из наиболее значимых при проверке обоняния. В этом контексте интересно сравнить диагностический потенциал Sniffin' Sticks-теста с тестом UPSIT (состоящим из 40 одорантов).

Таким образом, несмотря на неспецифичность такого симптома, как

гипосмия, исследование обонятельных функций является одним из наиболее доступных на практике маркеров «паркинсонического» нейродегенеративного процесса. При этом многие вопросы остаются спорными и недостаточно изученными – связь тяжести и модальности обонятельных нарушений с течением, формой БП, сторонностью манифестации паркинсонизма, а также с возрастом и другими демографическими характеристиками, причины и механизмы гипосмии при БП, точная роль гипосмии в ранней диагностике заболевания, наиболее информативный набор показателей гипосмии при БП и др. Весь этот спектр нерешенных вопросов должен стать предметом дальнейших исследований.

1.6. Обонятельные нарушения в группах сравнения: эссенциальный тремор и полипозный риносинусит

Эссенциальный тремор – наиболее частое экстрапирамидное заболевание, встречающееся повсеместно и характеризующееся доминантным наследованием, преимущественно постурально-кинетическим тремором (руки, ноги, голова, губы, голосовые связки, диафрагма), иногда в сочетании с негрубыми дистоническими и дискоординаторными симптомами (Иллариошкин, Иванова-Смоленская, 2011). Эссенциальный тремор обычно проявляется в более молодом возрасте, чем БП, прогрессирует гораздо медленнее и характеризуется более сохранной адаптацией в бытовой деятельности и самообслуживании. На практике эссенциальный тремор чаще всего приходится дифференцировать с БП, поэтому вопрос применения биомаркеров (в том числе обонятельных тестов) чрезвычайно актуален.

С помощью UPSIT-теста было выявлено, что функция обоняния при эссенциальном треморе остается сохранной, в отличие от БП, что позволяет успешно дифференцировать эссенциальный тремор и БП (Busenbark et al., 1992; Hawkes et al., 2003). Отсутствие дефицита обоняния при эссенциальном треморе подтверждается и в других работах (Applegate et al., 2005; Shah et al., 2007).

Тем не менее, в единичных исследованиях при БП и эссенциальном треморе было выявлено, что обонятельный дефицит у пациентов с эссенциальным тремором есть, но мягче, чем у пациентов с БП. Так, в работе Louis et al. (2002)

было проведено исследование обоняния с помощью UPSIT-теста у 37 пациентов с эссенциальным тремором и группы контроля. Средний балл оказался несколько ниже при эссенциальном треморе, чем в контрольной группе ($29,0 \pm 6,1$ против $31,9 \pm 4,6$) и не коррелировал со степенью тремора и продолжительностью болезни. Показано, что при обоих заболеваниях ольфакторный дефицит возникает в начале заболевания (Louis et al., 2003). По-видимому, небольшое повышение гипосмии при эссенциальном треморе, выявленное в отдельных работах, является следствием попадания в группу эссенциального тремора пациентов с так называемой «смешанной» формой – больных с высоким риском трансформации в БП (Fekete, Jankovic, 2011). Интересно отметить, что снижение обоняния в семейных случаях дрожательной формы БП встречается заметно реже, чем при спорадической БП (Ondo, Lai, 2005), что может подтверждать близость дрожательных фенотипов БП к другому семейному «дрожательному» заболеванию – эссенциальному тремору. На сегодняшний день есть основания считать наличие гипосмии у пациентов с эссенциальным тремором важным биомаркером скрытого нейродегенеративного процесса «паркинсонического» типа и, следовательно, риска будущего развития БП (Иллариошкин, Иванова-Смоленская, 2011).

При изучении обонятельной функции при БП и других нейродегенеративных заболеваниях, важной группой сравнения традиционно считаются пациенты с Лор-патологией. При Лор-патологии наиболее часто встречается нарушение обоняния по нейросенсорному периферическому типу, при котором преимущественно ухудшается порог, но сохранены идентификация и дискриминация запахов. Снижение обоняния наряду с заложенностью носа и ринореей являются основными симптомами острых и хронических заболеваний полости носа (Овчинников, Гамов, 2003).

В исследованиях Damm et al. (2002) оценивали связь объема полости носа по данным МРТ и риноманометрии с нарушениями обоняния у здоровых добровольцев. Значимые корреляции были обнаружены между обонятельным порогом и объемом пространства в верхнем носовом ходе, непосредственно ниже

уровня продырявленной пластинки, а также, объемом переднего отдела нижнего носового хода. Прямой зависимости между анатомией внутриносовых структур и идентификацией или дискриминацией не выявлено. Эти результаты показывают, что два носовых сегмента (полость носа при исследовании была разделена на 11 сегментов) особенно важны для порога обоняния у здоровых людей.

Наиболее часто в литературе встречаются исследования обонятельной функции при полипозном риносинусите до и после хирургического лечения (Морозова и др., 2012), а также, до и после лечения назальными кортикостероидами (Dzaman et al., 2009; Kim et al., 2013). Характер обонятельных нарушений при полипозном риносинусите связан, главным образом, с носовой блокадой. По данным Нох et al. (2010), у таких больных уровень носовой блокады по данным визуальной аналоговой шкалы коррелировал со значениями риноманометрии и нарушениями обоняния по Sniffin' Sticks-тесту, а размер полипов – с данными риноманометрии и Sniffin' Sticks-теста.

Таким образом, исследование обонятельных функций является значимой проблемой современной неврологии и оториноларингологии. Оно играет большую роль при обследовании пациентов с БП, другими двигательными расстройствами, а также при обследовании неврологически здоровых лиц из различных (особенно пожилых) возрастных групп и родственников больных с нейродегенеративной патологией. (Алексеева Н.С., ..., Пономарева Т.А. и др., 2012; Алексеева Н.С., ..., Пономарева Т.А. и др., 2008; Алексеева Н.С., Пономарева Т.А., и др., 2010; Алексеева Н.С., Пономарева Т.А., 2013)

Глава 2. Методология и методы исследования

2.1. Общая клиническая характеристика обследованных групп

В основе настоящей работы лежит исследование обонятельных и вестибулярных нарушений у пациентов с БП.

Общая обследованная группа – 212 человек (включая группы сравнения и контроля):

- *подгруппа 1* – пациенты с БП (n=113);
- *подгруппа 2* – пациенты с эссенциальным тремором (ЭТ) (n=29);
- *подгруппа 3* – пациенты с полипозным риносинуситом (n=35);
- *контрольная группа* (n=35).

Пациенты с БП были отобраны в соответствии с международными критериями Британского банка мозга “Parkinson’s Disease Society Brain Bank”. Для исключения других причин синдрома паркинсонизма больным производились КТ или МРТ головного мозга. У пациентов с БП 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.

Средний возраст, соотношение мужчин и женщин и основные характеристики заболевания представлены в таблице 3. Все пациенты с БП и ЭТ

находились на стационарном лечении в V неврологическом отделении или проходили амбулаторное лечение на базе научно-консультативного отделения ФГБНУ «Научный центр неврологии» с января 2010 по сентябрь 2014 г.

Обонятельные нарушения исследовались с помощью Сниффин Стикс теста (ССТ) фирмы «Бюрхард» (Гамбург, Германия). Всем больным производился осмотр ЛОР-органов. Пациентам с БП проводили отоневрологическое обследование по методике Н.С. Благовещенской (1990); у 5 пациентов с БП для исследования вестибулярной функции была произведена компьютерная электронистагмография с помощью вестибулярной лаборатории OCTAVUS-4 – KSNG производства фирмы Hortmann, Neurootometrie (Германия); состояние околоносовых пазух исследовалось при помощи рентгенографии или КТ. Всем пациентам исследовали слух с помощью шепотной и разговорной речи, проводили камертональные тесты; при выявлении нарушений слуха – проводили тональную аудиометрию на аудиометре GSI 61 (США).

Таблица 3. Общая характеристика обследованной группы с БП

| | |
|---|------------------------|
| Число больных в группе | 113 |
| Соотношение мужчин/женщин | 56/57 50%/ 50% |
| 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 90%/27%/10% |
| Стадия заболевания по Hoehn-Yahr | 2,63±0,74 |

Все больные с БП были разделены на три подгруппы по возрасту (таблица 4). В основу деления положены нормативные данные результатов обоняния по ССТ (по Hummel at al., 2007). Как видно из таблицы, среди больных преобладает возрастная группа старше 55 лет (64%).

Таблица 4. Распределение больных по возрасту и полу в основной группе

| Пол | Возрастные группы (n = 113) | | | |
|---------|-----------------------------|-----------|---------------|------------|
| | 16–35 лет | 36–55 лет | Старше 55 лет | Всего n |
| Мужской | 4(3%) | 15(13%) | 37 (33%) | 56 (50%) |
| Женский | 2 (1%) | 20 (18%) | 35 (32%) | 57 (50%) |
| Всего | 6 (5%) | 35(31%) | 72(64%) | 113 (100%) |

Распределение пациентов с БП по формам, стадиям болезни по функциональной шкале Hoehn-Yahr и длительности заболевания представлено в таблице 5.

Таблица 5. Распределение больных по формам, стадиям по шкале Hoehn-Yahr и длительности заболевания

| Форма БП и стадия по Hoehn-Yahr | До 1 года | | 1–5 лет | | 6–10 лет | | Больше 10 лет | |
|---------------------------------|-----------|---|---------|---|----------|----|---------------|---|
| | м | ж | м | ж | м | ж | м | ж |
| AP1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| AP2 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 0 | 0 |
| AP3 | 0 | 0 | 2 | 0 | 1 | 1 | 2 | 1 |
| AP4 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 2 | 1 | 0 |
| C1 | 2 | 0 | 3 | 3 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| C2 | 2 | 0 | 6 | 8 | 5 | 3 | 2 | 0 |
| C3 | 3 | 0 | 6 | 5 | 6 | 10 | 3 | 4 |
| C4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 3 | 1 | 3 |
| D1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| D2 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 2 | 0 | 0 |
| D3 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |

Примечание: 1–4 – цифры означают стадии БП по шкале Hoehn-Yahr; AP – акинетико-ригидная форма; C – смешанная форма; D – дрожательная форма.

Обследуемые нами больные с БП распределились следующим образом: 1 стадия (по Hoehn-Yahr) – 13 человек, 2 стадия – 41 пациент, 3 стадия – 47

пациентов, 4 стадия – 12. Как видно из представленных цифр, наиболее часто встречались 2-я и 3-я стадии заболевания. По формам заболевания: 80 пациентов с БП имели смешанную форму, 24 – акинетико-ригидную форму, 9 – дрожательную. Отмечалось следующее распределение в зависимости от длительности заболевания: до 5 лет — 55 человек (49%), от 6 до 10 лет — 40 пациентов (36%), более 10 лет — 18 (15%).

Наряду с больными БП, в качестве сравнения были обследованы еще 2 группы: а) пациенты с ЭТ, наиболее частым экстрапирамидным заболеванием в диффдиагностике БП (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, имеющие, предположительно, другой механизм нарушения обоняния (35 больных, из них 18 мужчин и 17 женщин, средний возраст $50,1 \pm 12,4$ лет); Контрольная группа – клинически здоровые добровольцы (35 человек, включая 12 мужчин и 23 женщины, средний возраст составил $46,7 \pm 15,9$ лет).

Таблица 6. 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%) |

Таблица 7. Частота заболеваний ЛОР-органов в основной группе

| ЛОР-патология | Количество больных (%) |
|---|------------------------|
| Искривление перегородки носа с нарушением дыхания | 16 (14%) |
| Хронический субатрофический ринит | 23 (20%) |
| Хронический тонзилло-фарингит | 31 (27%) |
| Сухой мезотимпанит | 12 (11%) |

Как видно из таблиц 6 и 7, у 82 пациентов с БП (72%) была выявлена различная ЛОР-патология, причем нередко – в комбинации двух и более нозологий. В структуре ЛОР-патологии при БП, как и в общей популяции людей, преобладают заболевания носа.

2.2. Исследование функции обоняния: методика проведения Сниффин Стикс теста (расширенный вариант)

Обоняние у всех пациентов, включенных в настоящую работу, исследовалось при помощи расширенного Сниффин Стикс теста (ССТ) (фирма «Бюрхард», Гамбург, Германия) с определением трех параметров: порог, идентификация и дискриминация.

Соблюдались следующие условия проведения обследования. Тестирование проводилось в хорошо проветренном помещении в спокойной обстановке. Пациент сидел с закрытыми глазами напротив исследователя. 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 секунды. Пациент должен был втягивать носом воздух активнее, чем при простом дыхании. Соблюдались перерывы в исследовании: между карандашами в триплете – 20 секунд, перерыв между триплетами – 30 секунд,

перерыв между испытаниями – 10 минут. Надо отметить, что при сильном треморе с осцилляциями головы, а также у некоторых пациентов с выраженными мнестическими нарушениями, исследование проводилось с удлиненными перерывами.

Исследование включало 3 этапа:

1. Пороговый тест (THR). Порог – это та минимальная концентрация запаха, которую ощущает пациент. Пациенту предлагались триплеты карандашей, где один содержал пахучее вещество – n-бутанол, остальные 2 содержали беззапаховый растворитель. В тесте 16 уровней концентрации, соответственно, по 1 в каждом триплете, 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 триплете меняют местами и проводят контроль. Положительным считается результат, 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. Так, если последние 4 ответа были на разведениях 2, 3, 4, 3, порог был равен 3.

2. Дискриминационный тест (D). Тест направлен на выявление возможностей пациента различать запахи. Состоит из 16 пронумерованных триплетов. Каждый карандаш в триплете подносится один раз. В триплете 2 карандаша содержат одинаковое пахучее вещество, третий имеет другой, 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 1 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. Конкретные комбинации:

- 1 лист: апельсин, малина, земляника, ананас;
- 2 лист: дым, клей, обувная кожа, трава;
- 3 лист: корица, ваниль, шоколад, мед;
- 4 лист: шнитт-лук, перечная мята, ель, репчатый лук;
- 5 лист: кокос, банан, грецкий орех, вишня;
- 6 лист: лимон, яблоко, персик, грейпфрут;
- 7 лист: лакрица, вишня, жвачка, печенье;
- 8 лист: горчица, ментол, резина, скипидар;
- 9 лист: репчатый лук, чеснок, квашеная капуста, морковь;
- 10 лист: сигареты, вино, кофе, дым свечи;
- 11 лист: дыня, персик, апельсин, яблоко;
- 12 лист: гвоздика, перец, корица, горчица;
- 13 лист: груша, слива, ананас, персик;
- 14 лист: ромашка, малина, роза, вишня;
- 15 лист: анис, ром, мед, ель;
- 16 лист: хлеб, рыба, сыр, ветчина.



Рисунок 4. Методика проведения ольфактометрии с помощью Сниффин Стикс теста

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 (не посттравматическая или ятрогенная) аносмия. При ОИО от 16 до 29 – ставился диагноз гипосмии. ОИО более 30 – нормосмия. На проведение теста требовалось от 40 до 65 минут. При обследовании пациентов с БП иногда приходилось долго отдыхать между испытаниями, повторять пациенту задачу. Полученные значения сравнивались с нормативными значениями, выведенными для разных возрастных групп.

Таблица 8. Нормативные данные ССТ для основных возрастных групп (Т. Hummel, 2007)

| Возрастные группы | Ж | | | | М | | | |
|------------------------|------|-------|-------|-------|------|-------|-------|-------|
| | THR | DIS | ID | TDI | THR | DIS | ID | TDI |
| 5–15 лет | | | | | | | | |
| Среднее значение | 6,59 | 12,32 | 11,75 | 30,67 | 7,22 | 11,71 | 12,41 | 30,87 |
| Стандартное отклонение | 2,32 | 1,70 | 1,77 | 3,60 | 2,59 | 1,57 | 1,77 | 4,79 |
| 16–35 | | | | | | | | |
| Среднее значение | 9,39 | 12,91 | 13,68 | 36,06 | 9,24 | 12,61 | 13,48 | 35,31 |
| Стандартное отклонение | 2,56 | 1,92 | 1,62 | 4,17 | 2,99 | 1,95 | 1,73 | 4,73 |
| 36–55 | | | | | | | | |
| Среднее значение | 9,08 | 12,46 | 13,49 | 35,16 | 8,43 | 11,94 | 13,10 | 33,20 |
| Стандартное отклонение | 3,09 | 1,96 | 1,56 | 4,52 | 3,47 | 2,24 | 1,88 | 6,05 |
| Старше 55 лет | | | | | | | | |
| Среднее значение | 7,44 | 10,66 | 12,06 | 29,83 | 7,15 | 10,69 | 12,20 | 29,81 |
| Стандартное отклонение | 3,51 | 2,50 | 2,31 | 6,77 | 3,59 | 2,77 | 2,57 | 7,17 |

Из особенностей проведения ольфактометрии следует отметить, что в группе БП наиболее сложным для пациентов представлялся первый этап, как наиболее рутинный. Перерыв между 1-м и 2-м испытаниями необходимо было увеличить. Второй этап требовал большей, чем первый концентрации внимания. В ходе третьего этапа у многих пациентов вызывали затруднение ответы на вопросы по листам 6; 7; 15. При проведении задания 7, вместо «лакрица» некоторым пациентам представлено было другое название запаха – «лекарство».

2.3. Методика проведения отоневрологического обследования

Обследование было проведено всем 113 пациентам с БП. Отоневрологическое обследование заключалось в исследовании чувствительности

кожи лица, слизистой оболочки полости носа, рта, корнеального рефлекса, вкусовой и обонятельной чувствительности; выявлении спонтанного нистагма; исследовании оптокинетического, поствращательного нистагма.

Исследование функционального состояния вестибулярного анализатора предусматривало проведение комплекса проб на выявление нарушения координации движений верхних конечностей, а также изменений функции статического и динамического равновесия: указательных, пальце-пальцевой и пальце-носовой проб, исследования на адиадохокнез, пробы Ромберга простой и сенсibilизированной, походки с закрытыми глазами назад-вперед, фланговой походки, проведения экспериментальной вестибулярной вращательной пробы на кресле Барани.

Оценка спонтанного нистагма проводилась по следующим показателям: направление, монокулярность, продолжительность, амплитуда, тоничность нистагма, сторонность нистагма, гармоничное или дисгармоничное отклонение рук и туловища.

Оптокинетический нистагм оценивался с помощью барабана Брунетти. Нарушения оптокинетического нистагма проявлялись ослаблением, выпадением, дизритмией и сопровождали центральные нарушения.

Экспериментальный нистагм оценивался по вращательной пробе на кресле Барани (10 оборотов за 20 с).

При проведении экспериментальной вестибулярной вращательной пробы оценивалась продолжительность нистагма (гипер- или гипорефлексия), ритм (клонический или тоничный), амплитуда (крупно- или мелкоамплитудный) и асимметрия нистагма по лабиринту или по направлению.

2.4. Эндоскопическое исследование полости носа и другие исследования

Всем пациентам был проведен *стандартный оториноларингологический осмотр*, включающий переднюю риноскопию, фарингоскопию, непрямую ларингоскопию, отоскопию.

Эндоскопическое исследование полости носа проводилось с целью

выявления особенностей периферического поражения обонятельного анализатора пациентам с ПРС. Было обследовано 35 пациентов.

Техника исследования: после анестезии 10% р-ром лидокаина с 0,1%-м раствором адреналина жесткий эндоскоп с углом зрения 0 или 30 и диаметром 4 мм вводился в преддверие полости носа, осматривались передние отделы перегородки носа и носовых раковин, затем эндоскоп проводился по общему носовому ходу до носоглотки с оценкой состояния перегородки и заднего конца нижней носовой раковины. После этого осматривалась область среднего носового хода и, наконец, верхнего носового хода.

При осмотре верхних отделов полости носа обращалось внимание на наличие выраженного искривления перегородки носа, буллезно- и полипозно-измененных носовых раковин, полипов (рис. 5).

При проведении эндоскопического исследования оценивались следующие параметры: цвет слизистой оболочки, ее влажность, наличие/отсутствие отделяемого в полости носа, характер его, наличие полипов, их размер, наличие/отсутствие искривления перегородки носа, при наличии – степень искривления и его локализация.

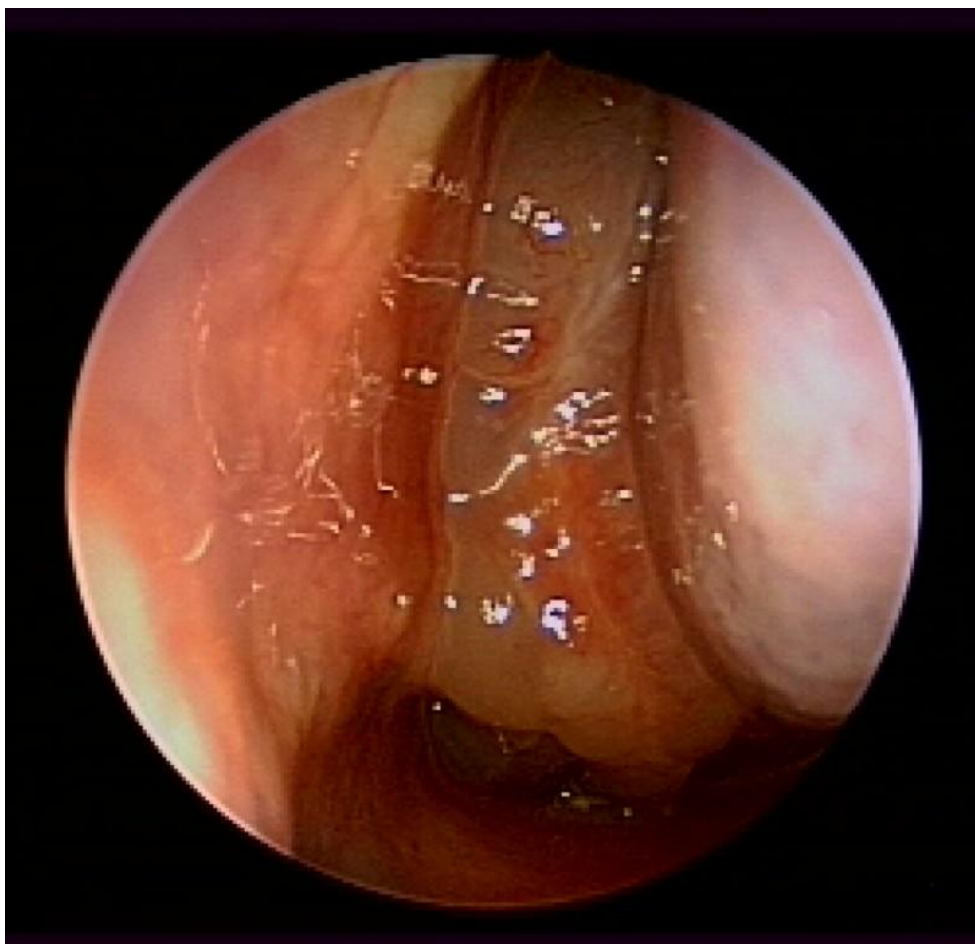


Рисунок 5. Эндоскопическая картина солитарного полипа. Левая половина носа

Компьютерная электронистагмография. Для объективного подтверждения центрального генеза вестибулярных нарушений мы провели дополнительное исследование с помощью компьютерной электронистагмографии (КЭНГ) у небольшой части пациентов с БП без тремора (n=5): проблема заключается в том, что дрожательный гиперкинез ухудшает качество регистрируемого нистагма, поэтому КЭНГ была привлечена с целью наглядного представления вестибулярных нарушений у пациентов с БП. Исследование проводилось с помощью вестибулярной лаборатории Octavus-4-KCNG (фирма «Hortmann, Neurootometrie», Германия). Наложение электродов проводили по общепринятой методике. При КЭНГ исследовался спонтанный (горизонтальный и вертикальный) и экспериментальный калорический нистагм (с проведением битермальной калорической пробы с использованием 100 мл воды температурой 20°C и 44°C).

При анализе результатов КЭНГ учитывались следующие показатели в период кульминации (30-секундный период наиболее выраженного нистагма): 1) частота нистагма (Freq N/30 сек); 2) латентность начала (сек); 3) амплитуда (uV); 4) скорость медленной фазы (°/сек); 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).

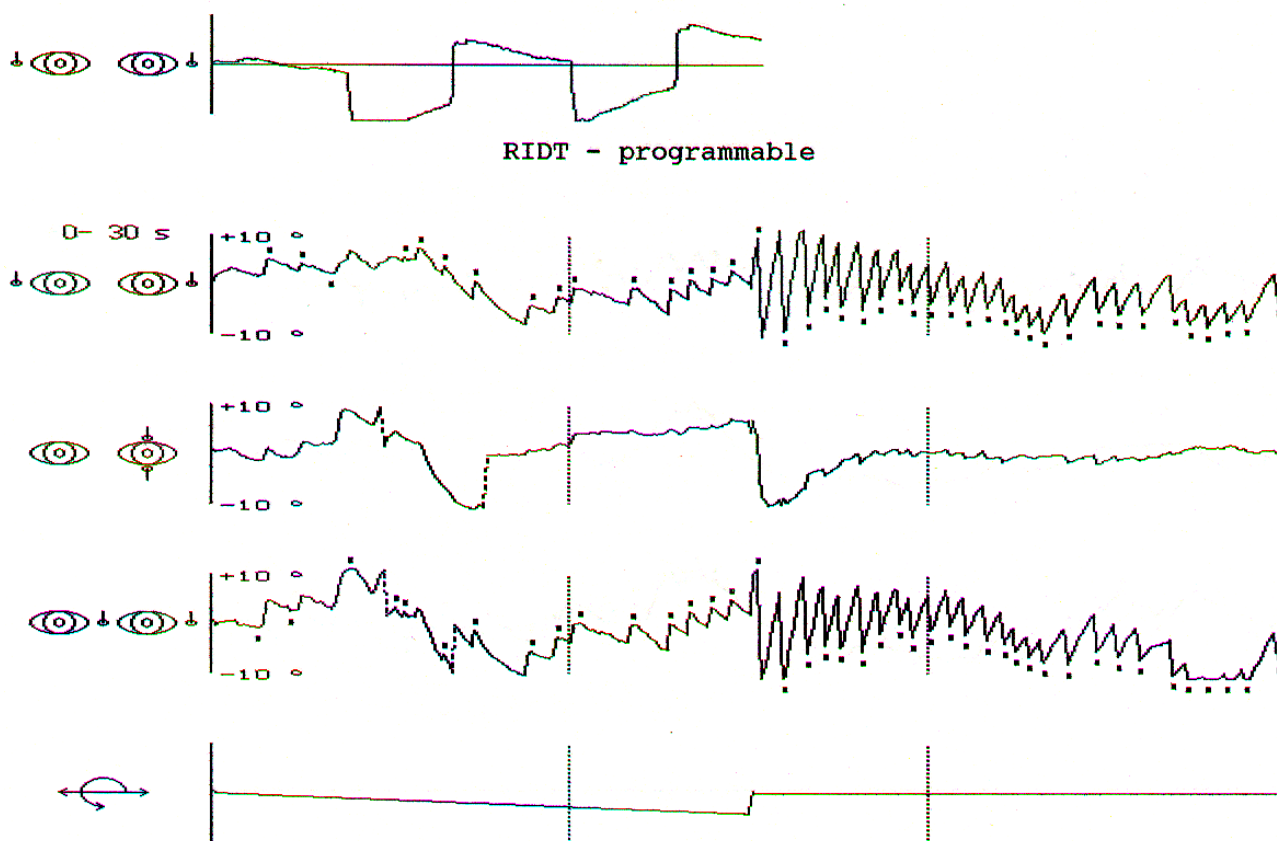


Рисунок 6. КЭНГ. Центральные изменения

При калоризации длительность калорического нистагма в среднем равна 50–70 сек (норморефлексия). Продолжительность нистагма 80 сек и более указывала на повышение вестибулярной возбудимости. Калорический нистагм, продолжающийся свыше 2 мин, расценивался как гиперрефлексия. При снижении

вестибулярной возбудимости калорический нистагм длился 20–40 сек, что расценивалось как гипорефлексия.

При проведении калорической пробы анализировалась асимметрия вестибулярных реакций. При периферической асимметрии вестибулярные реакции протекают с преобладанием по лабиринту: независимо от направления экспериментального калорического нистагма для его выраженности имеет значение раздражаемый лабиринт, а не направление нистагма. Полушарное (супратенториальное) асимметричное течение вестибулярных реакций не зависит от раздражения того или иного лабиринта, а определяется только направлением экспериментального калорического нистагма, то есть в одном направлении (вправо или влево), при этом все виды нистагма будут преобладать.

Комплексное аудиологическое обследование. Комплексное аудиологическое исследование с применением пороговой аудиометрии в обычном и расширенном диапазоне частот (аудиометр GSI 61, США) выполнено 12 пациентам с патологией среднего уха и 24 пациентам со снижением слуха в анамнезе.

Тональная пороговая аудиометрия проводилась по общепринятой методике. Исследование начиналось с лучше слышащего уха, а если определить это было невозможно, то с правого уха. Проводили предъявление чистого тона одной частоты при каждом исследовании, начиная с интенсивности, легко идентифицируемой испытуемым. Уровень интенсивности стимуляции постепенно снижали (нисходящая методика) шагом в 10 дцБ до исчезновения его восприятия. Затем уровень интенсивности повышали шагом в 5 дцБ до возникновения слухового ощущения (восходящая методика). Для точного определения порогов эти операции повторялись. Тоны предъявлялись в следующей последовательности: 1 кГц, 2 кГц, 4 кГц, 8 кГц, 12,5 кГц, 16 кГц, 500 Гц, 250 Гц, 125 Гц. Результаты исследования выражались графически в виде аудиограммы.

Статистическая обработка данных. 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), χ^2 (с поправкой Йетса), Спирмена, Лиллиефорса, а так

же 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.

Глава 3. Результаты исследования

3.1. 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 9, 10).

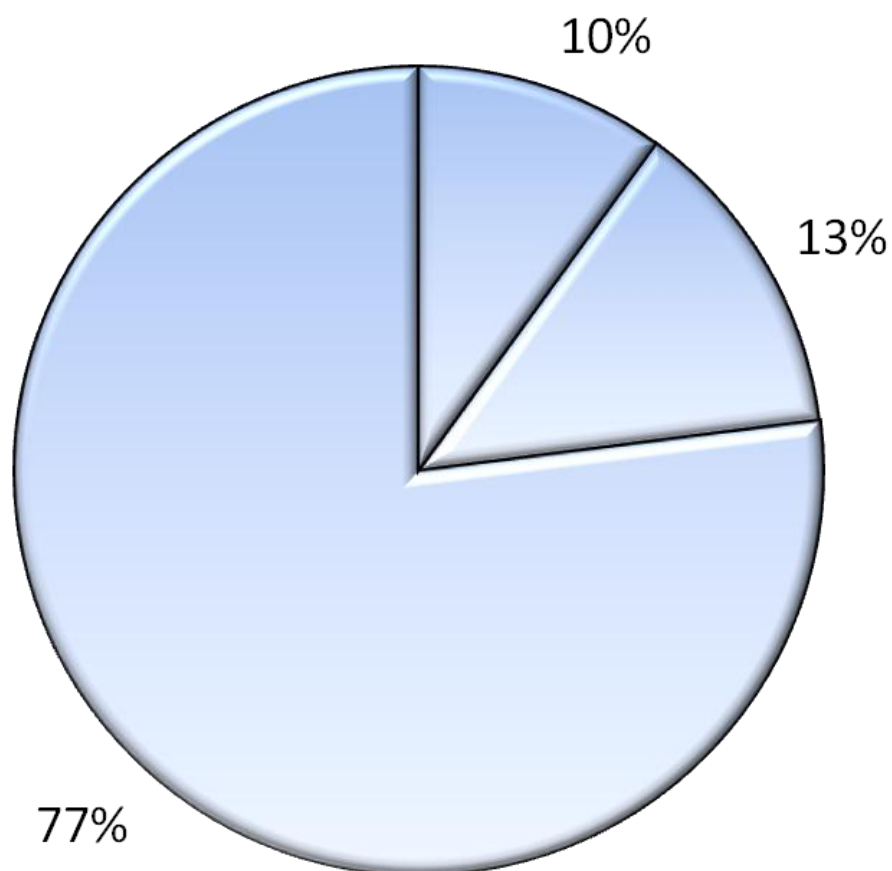
Таблица 9. Общая клиническая характеристика обследованных пациентов с разными формами БП

| 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 |

У большинства обследованных больных БП (98 пациентов из 113, 87%) выявлена дизосмия в виде гипосмии (ОИО 16–29 баллов) и аноσμии (ОИО <15 баллов) (рис. 7).

Таблица 10. 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 |



13% Нормосмия
 77% Гипосмия
 10% Аносмия

Рисунок 7. Уровень обонятельных нарушений в обследованной группе БП

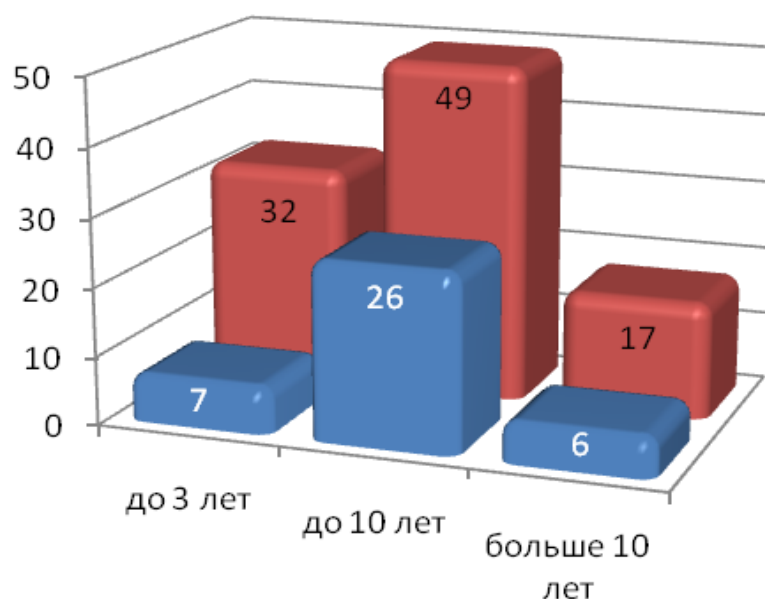
Из 113 больных у 15 (13%) выявлен нормальный уровень обоняния по трем показателям; 10 пациентов (9%) имеют нулевой уровень по всем трем показателям, то есть anosмию. В 59 случаях (52%) обоняние снижено по всем исследованным показателям.

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 $2,6 \pm 1,5$ балла. Снижение обоняния по дискриминационному тесту выявлено у 67 человек (59%): оценка обонятельных нарушений варьировала от 0 до 16 баллов, средний балл $8,7 \pm 4,3$. Снижение по идентификации выявлено у 89 человек (79%): оценка обонятельных нарушений варьировала от 0 до 16 баллов, средние значения $8,2 \pm 4,4$.

Таким образом, наиболее часто в обследованной группе пациентов с БП наблюдалось нарушение порога и идентификации запахов.

По нашим данным, у 14 пациентов (12%) страдает только один из трех показателей. Например, снижение порога при нормальных значениях дискриминации и идентификации наблюдалось у 3 пациентов (3%). Идентификация, при нормальном значении порога и дискриминации, снижена у 9 пациентов (8%), а снижение дискриминации при сохранном пороге и идентификации выявлено у 1 одного больного.

Из 98 пациентов со сниженным обонянием 39 больных (40%) анамнестически отмечали эти нарушения еще до проведения теста (в том числе 8 из них – с anosмией). Большинство же пациентов предъявили данные жалобы после прицельного опроса, то есть нарушение функции обоняния не было в ряду ежедневных жалоб.



- Число субъективно отметивших нарушение обоняния
- Число больных с объективно выявляемым нарушением обоняния

Рисунок 8. Корреляция нарушений обоняния с длительностью заболевания

Нами была проанализирована взаимосвязь между субъективной и объективной оценкой уровня обоняния и длительностью заболевания (рис. 8). 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. 9 пациентов отметили нарушение обоняния до появления характерных для БП моторных нарушений.

20 пациентов (20%) с объективными признаками гипосмии субъективно находили свой уровень обоняния нормальным, остальные не считали обоняние важным фактором жизнедеятельности. 3 человека отмечали «обострение» обоняния после манифестации БП (что, однако, не подтвердилось тестированием). У небольшой группы пациентов (6 человек), наряду со снижением обоняния имелись обонятельные галлюцинации.

Результаты обонятельных тестов у женщин лучше, т.е. имеются гендерные различия. У женщин средний балл ОИО составил $22,66 \pm 4,12$; у мужчин средний балл ОИО был $16,58 \pm 2,78$. По порогу средний балл у женщин – $3,03 \pm 1,54$, у мужчин – $1,86 \pm 2,18$; по дискриминации средний балл у женщин – $10,0 \pm 3,03$, у мужчин – $7,58 \pm 2,60$; по идентификации средний балл у женщин – $9,79 \pm 4,01$, у мужчин – $7,14 \pm 5,16$. Таким образом, по всем трем тестам у мужчин гипосмия более выражена.

Приводим *клинический пример выраженных обонятельных нарушений*, выявленных с помощью ССТ, у пациента мужского пола, субъективно не отмечаемых пациентом.

Пациент С., 69 лет. Работает сотрудником кафедры почвоведения в высшем учебном заведении.

Жалобы на дрожание в покое в правой руке, «подшаркивание» правой ногой при ходьбе, трудности при поворотах.

Анамнез заболевания. Указанные симптомы беспокоят с 2002–2003 гг. Амбулаторно обращался к неврологу, противопаркинсонического лечения не получал. По данным МРТ головного мозга от 2006 г.: многоочаговые изменения белого вещества головного мозга (расценены как сосудистые очаги на фоне артериальной гипертензии), признаки расширения боковых желудочков мозга и субарахноидальных пространств. В январе 2010 г. проконсультирован в Научном центре неврологии, установлен диагноз «болезнь Паркинсона». Назначен мадопар 250 мг в дозе 1/2 таб. 3 раза в день, амантадина гидрохлорид 50 мг 3 раза в день. С сентября 2010 г. суточная доза леводопы повышена до 500 мг в сутки.

Семейный анамнез: не отягощен.

Соматический статус: отмечается повышение артериального давления до 170/90 мм рт. ст., другой существенной патологии не выявлено.

Неврологический статус. Сознание ясное. Критика к своему состоянию несколько снижена. Менингеальных знаков нет. Глазные щели, зрачки равные, фотореакция сохранена. Движения глазных яблок в полном объеме, конвергенция снижена. Нистагма нет. Чувствительность на лице сохранена. При оскаливании

слегка отстает правый угол рта. Дизартрии, дисфагии, дисфонии нет, голос тихий, речь замедленная. Язык при выведении слегка девирует влево. Парезов нет. выраженное повышение мышечного тонуса по пластическому типу в правых руке и ноге, умеренное – в левой ноге, легкое – в левой руке. При выполнении двигательных проб выявляется гипокинезия средней степени выраженности в правых конечностях, легкой степени выраженности – в левых конечностях. Среднеамплитудный тремор покоя в правой руке. Сухожильные и периостальные рефлексы снижены, без четкой разницы сторон. Патологических рефлексов нет. В пробе Ромберга устойчив. Проявлений постуральной неустойчивости нет. При ходьбе отмечается ахейрокинез справа, ходьба в замедленном темпе. Нарушений чувствительности нет. Тазовые функции контролирует.

Вестибулярная функция: поствращательный нистагм отсутствует, оптокинетический не вызывается.

Особенности ЛОР-статуса: Перенес тонзилэктомию в детстве. Пальпаторно околоносовые пазухи безболезненны. Дыхание носом не снижено. Субатрофия слизистой носа, глотки, экзостозы слухового прохода слева, барабанные перепонки мутные с обеих сторон, слух не снижен.

Обонятельные тесты (по ССТ): порог – 1, дискриминация – 4, идентификация – 6. Снижения обоняния субъективно не отмечает.

Таким образом, пациент со второй стадией БП (по Хен–Яру) при длительности заболевания более 10 лет имеет значительное снижение обоняния. В идентификационном тесте распознаны только запахи апельсина, корицы, банана, чеснока, кофе, рыбы.

Нами не выявлено статистически значимой связи между длительностью заболевания БП и уровнем обоняния по всем трем тестам ($P > 0,5$).

Таблица 11. Выраженность обонятельных нарушений у пациентов с БП в зависимости от формы заболевания

| Тест | Смешанная форма | Акинетико-ригидная форма | Дрожательная форма | P |
|---------------|-----------------|--------------------------|--------------------|------|
| Порог | 2,15± 2,29 | 2,43± 2,43 | 2,97± 1,98 | 0,22 |
| Дискриминация | 7,67± 4,29 | 8,31± 5,06 | 10,22± 2,89 | 0,19 |
| Идентификация | 7,11± 4,28 | 8,0± 4,9 | 12,56± 2,06 | 0,2 |

Нами был проведен анализ выраженности обонятельных нарушений в зависимости от клинической формы БП (таблица 11). Данный анализ показал, 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: пороговые значения в пределах $2,97 \pm 1,98$, дискриминационные – в пределах $10,22 \pm 2,89$, а идентификационный тест имел значения $12,56 \pm 2,06$.

Приводим пример дрожательной формы БП с нормальным уровнем обоняния.

Больная К., 55 лет. Жалобы на дрожание левой руки, судороги в левой ноге, общую замедленность движений.

Анамнез заболевания: Заболела 4 года назад, когда впервые почувствовала появление «внутренней дрожи» после утомления. В феврале 2013 года стали беспокоить боли и «дискомфорт» в спине. По месту жительства наблюдалась с диагнозом «остеохондроз», назначался сирдалуд, однако в связи с побочным действием («туман в голове») препарат принимать прекратила. Чуть позже присоединились дрожание в левой руке и изменение речи (трудности в инициации, «заикание»). Длительно беспокоят колебания АД. МРТ головного мозга: картина общих атрофических изменений в головном мозге, единичный мелкий сосудистый очаг в правой лобной доле. *Семейный анамнез:* не отягощен.

Неврологический статус: Контактна, ориентирована в месте и времени. Черепные нервы: глазные щели, зрачки равные, спонтанного нистагма нет, лицо симметрично, вкус не снижен. Практически постоянный среднеамплитудный тремор покоя левой руки, редко левой ноги. Легкая гипокинезия в конечностях D<S. Мышечный тонус существенно не изменен. Сухожильные рефлексы оживлены, D<S. В пробе Ромберга устойчива. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. Постуральной неустойчивости нет. При ходьбе ахейрокинез слева, при шаркивание левой ногой. Чувствительных нарушений нет. Функцию тазовых органов контролирует.

При *вестибулярных пробах* с обеих сторон определяется мелкоамплитудный горизонтальный тонический нистагм 2–3 степени, в течение 20 с. Нарушений оптокинетического нистагма нет. ЛОР-статус: Пальпаторно околоносовые пазухи безболезненны, на рентгенограмме ППН патологии не выявлено, дыхание носом не снижено. Перегородка умеренно искривлена, субатрофия слизистой глотки. Остальные ЛОР-органы без особенностей. *Обонятельные тесты:* П – 4,25, Д – 12, И – 15. Снижения обоняния не отмечает.

Диагноз: Болезнь Паркинсона, дрожательная форма, стадия 1,5 по шкале Хен–Яра.

Таким образом, у данной пациентки при дрожательной форме БП и длительности заболевания до 4 лет имеется нормальный уровень обоняния по всем тестам. Конкретно в идентификационном тесте не распознан запах яблока.

Нами была предпринята попытка выявления различий в характере и выраженности обонятельных нарушений у пациентов с БП в зависимости от функциональной стадии заболевания по Хен–Яру (таблица 12, рис. 9). Проведенный математический анализ не выявил статистически значимой зависимости обонятельных нарушений от стадии заболевания по всем трем тестам.

Таблица 12. 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 |

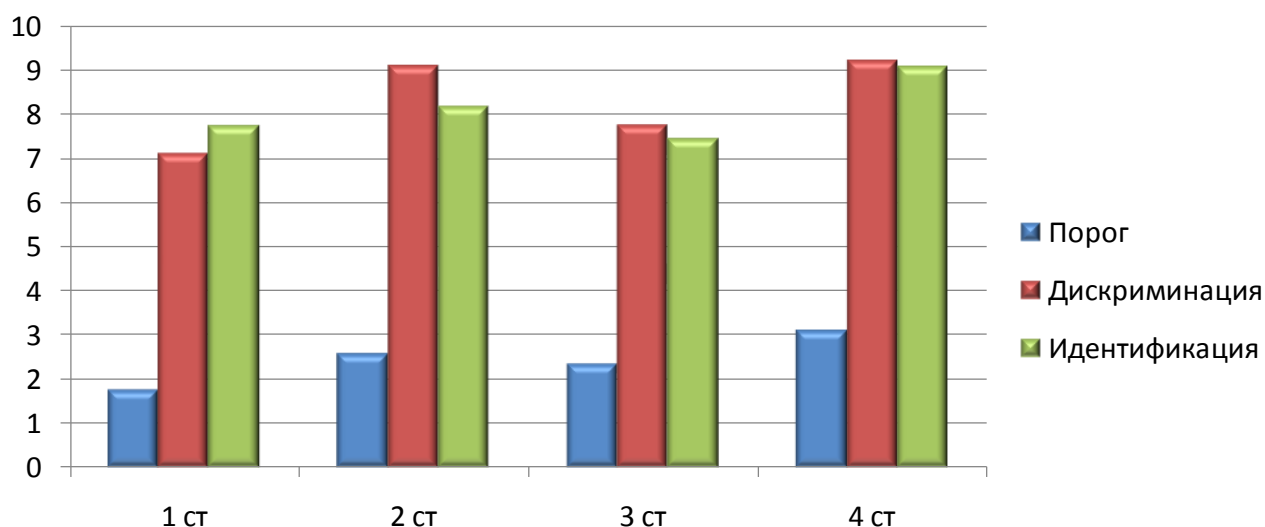


Рисунок 9. Обонятельные нарушения и стадии заболевания при БП

Приводим *клинический пример* с диссоциацией результатов обонятельного тестирования по различным разделам ССТ.

Больная Д., 66 лет, по профессии воспитатель детского сада.

Жалобы на дрожание в правой руке, болезненность в правом плечевом суставе, напряженность в правых конечностях, подволакивание правой ноги, прихрамывание, периодический тремор в правой ноге.

Анамнез заболевания. Считает себя больной в течение 6 лет, когда стала отмечать ухудшение тонкой моторики в пальцах правой руки (при посыпании блюд солью). Около года назад уже стала отмечаться заметный тремор правой руки и нарушение походки. Неврологом по месту жительства назначены пентоксифиллин и другие сосудистые препараты (т.е. противопаркинсоническую

терапию не получала). В январе 2008 года обратилась в Научный центр неврологии за консультацией, после чего осталась под наблюдением специалистов Центра.

Семейный анамнез: У бабушки со стороны отца было дрожание обеих рук и головы.

Из особенностей *анамнеза жизни:* тонзилэктомия в 21 год. Страдает мигренью (при наступлении предвестников приступа принимает амигренин).

Неврологический статус. Контактна, ориентирована в месте и времени. Менингеальных знаков нет. Черепные нервы: глазные щели, зрачки равные, спонтанного нистагма нет, лицо симметрично, вкус не снижен. Выраженная гипомимия, симптом «редкого мигания», роговичный рефлекс снижен. Речь замедленная, слабо модулирована, глотание не нарушено, язык по средней линии. Общая олигобрадикинезия, ригидность в правых конечностях с «зубчатым колесом» в мышцах плеча и предплечья. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно, справа в замедленном темпе. Адиадохокинез справа нарушен. В пробе Ромберга отклоняется влево и назад. При ходьбе – мелкий шаг, ахейрокинез, больше справа. Ретропульсия – не восстанавливает равновесие при подталкивании назад. Чувствительность не нарушена. Функции тазовых органов контролирует.

При вестибулярных пробах с обеих сторон определяется мелкоамплитудный горизонтальный тонический нистагм 2–3 степени, в течение 20 с. Нарушения оптокинетического нистагма в виде ослабления нистагма в вертикальном направлении.

ЛОР-статус: Субатрофия слизистой глотки. Остальные ЛОР-органы без особенностей.

Обонятельные тесты: П – 4,75, Д – 10, И – 8. Снижения обоняния не отмечает. Отмечает наличие обонятельных галлюцинаций, особенно при вовлечении дополнительного психогенного фактора (например, просмотр соответствующих тематических телепередач и т.д.).

Диагноз: Болезнь Паркинсона, смешанная форма, стадия 2 по

функциональной шкале Хен-Яра.

Таким образом, у данной пациентки при смешанной форме БП и длительности заболевания 6 лет имеется снижение обоняния по дискриминационному тесту, выраженное снижение по идентификационному тесту, при отсутствии жалоб и сохранено по пороговому тесту. Конкретно в идентификационном тесте не распознаны запахи мяты перечной, солодки, скипидара, яблока, гвоздики, ананаса, аниса.

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

Обонятельные нарушения в группе БП и контрольной группе оценивались по трем тестам – порогу, идентификации и дискриминации (таблица 13, рис. 10).

При сравнении групп между собой оказалось, что они статистически значимо различаются по всем ССТ-показателям. При этом различие в средних значениях по показателям порога и идентификации между БП и контролем оказалось значимо большим, чем по показателю дискриминации.

Таблица 13. Общая оценка обонятельной функции у пациентов с БП и в контроле

| Тест | Болезнь Паркинсона (n=113) | Контрольная группа (n=35) | p |
|---------------|-------------------------------|------------------------------|---|
| Порог | 2,6 ± 1,5 | 5,7 ± 2,5* | 0 |
| Дискриминация | 8,7 ± 4,3 | 13,1 ± 2,1* | 0 |
| Идентификация | 8,2 ± 4,4 | 14,3 ± 1,6* | 0 |

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

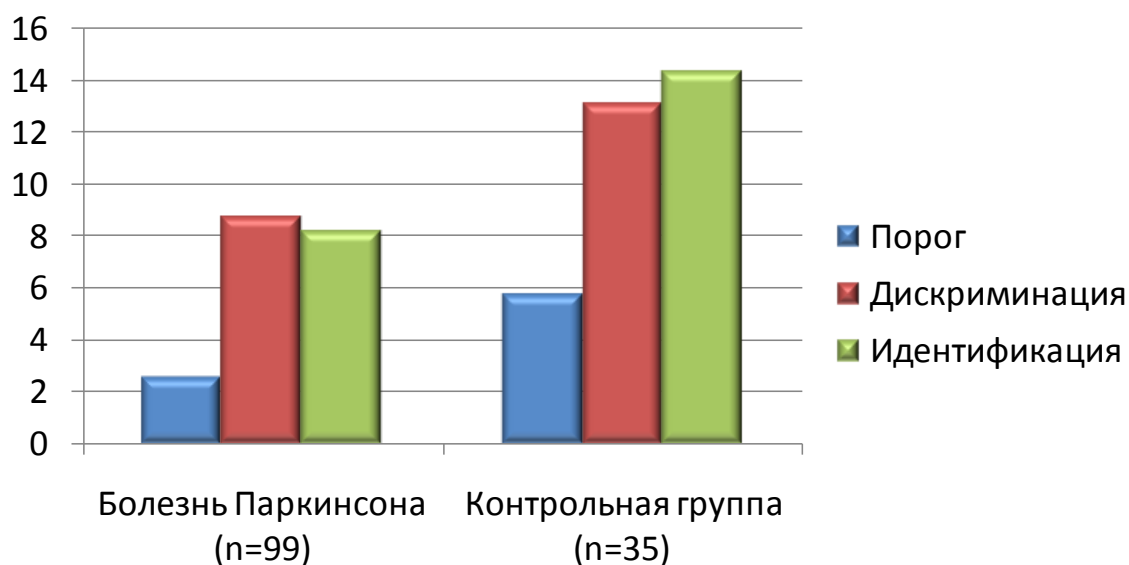


Рисунок 10. Сравнение обонятельных функций по ССТ у пациентов с БП и в контроле

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 (см. далее). Статистически значимых различий по половому составу между группами пациентов и контролем выявлено не было.

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 11.

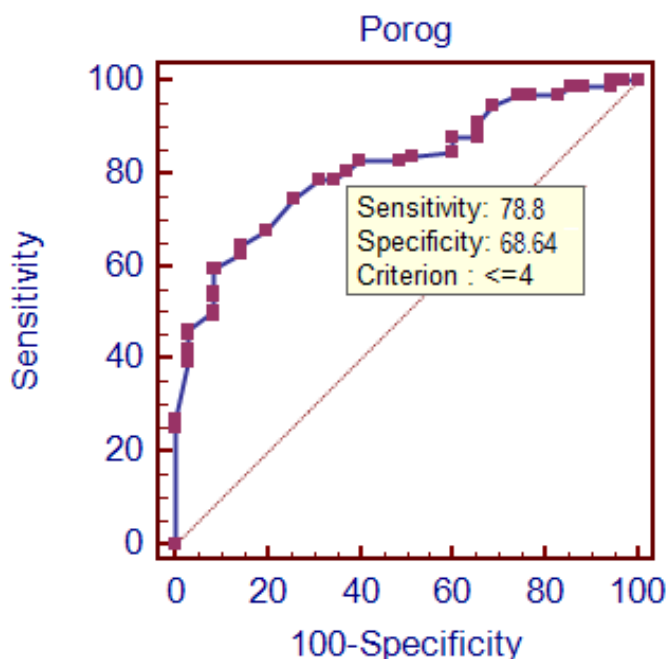


Рисунок 11. ROC-кривая для порогового теста ССТ с определяющей переменной – уровнем порога в баллах

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

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.

В целом, патология порогового ССТ-теста была выявлена у 86 пациентов с БП (76%).

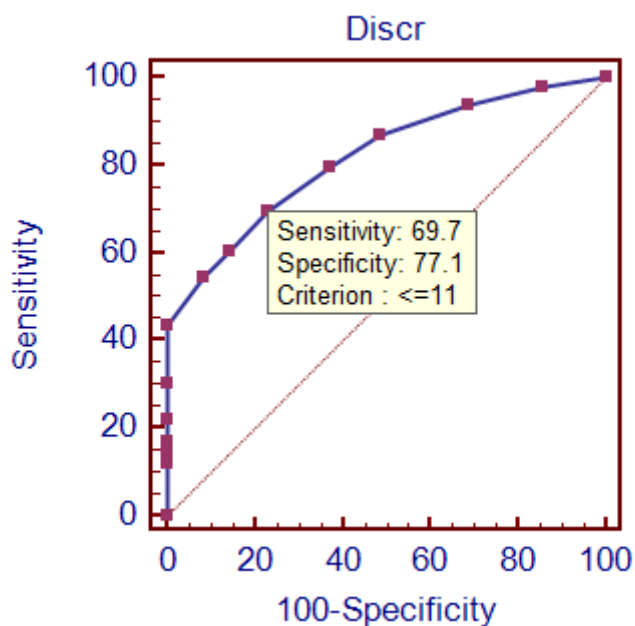


Рисунок 12. ROC-кривая для дискриминационного теста ССТ с определяющей переменной – значением дискриминации в баллах

При вычислении оптимального уровня результатов дискриминационного теста ССТ в контрольной группе и группе пациентов с БП с помощью ROC-анализа получены следующие данные: показатель площади под ROC-кривой дискриминационного метода (AUC) составил 0,819. ROC-кривая для различных комбинаций чувствительности и специфичности дискриминационного теста ССТ представлена на рисунке 12. 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.

В целом, в группе пациентов с БП патология по дискриминационному тесту была выявлена у 67 больных (59%).

При проведении ROC-анализа получены также данные для уровней идентификации запахов по ССТ. ROC-кривая для различных комбинаций чувствительности и специфичности идентификационного теста ССТ представлена на рисунке 13.

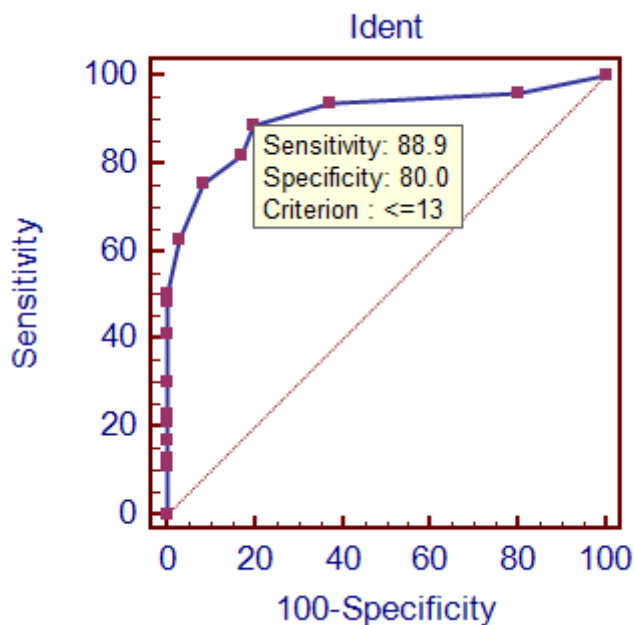


Рисунок 13. ROC-кривая для идентификационного теста ССТ с определяющей переменной – значением дискриминации в баллах

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. Из 113 пациентов с БП у 89 (79 %) выявлена патология по тесту идентификации.

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%.

Пациенты с БП и лица контрольной группы были поделены на подгруппы по возрасту. 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 ($p = 0,255$).

Приводим характерный *клинический пример* нарушений обоняния, выявляемых с помощью ССТ, у пациентки с 3 стадией БП по функциональной шкале Хен–Яра.

Пациентка К., 60 лет, по профессии библиотекарь.

Жалобы при поступлении на пошатывание при ходьбе, скованность в правой руке, дискинезии пика дозы.

Анамнез заболевания. В 2003 г. стала отмечать некоторую скованность в правой руке и ноге. В июле 2006 г. диагностирована болезнь Паркинсона, назначены пирибедил 150 мг в день (в три приема) и амантадина гидрохлорид 300

мг в день в три приема. Значительное ухудшение самочувствия в виде нарастания скованности отмечено с октября 2006 года. С февраля 2008 года наблюдается в Научном центре неврологии, где был впервые назначен препарат леводопы (мадопар) с хорошим эффектом. Заболевание постепенно прогрессировало: усилились постуральные нарушения, присоединились частые падения, выросла гипокинезия, появились трудности в самообслуживании. Доза леводопы была увеличена до 500 мг в день, на фоне чего в 2010 году появились дискинезии пика дозы.

Семейный анамнез – не отягощён.

В соматическом статусе – без существенной патологии. Тонзилэктомия в 7 лет.

Неврологический статус. Сознание ясное. Контактна, ориентирована. Менингеальных знаков нет. Глазные щели D=S, движения глазных яблок в полном объеме. Нистагма нет. Пальпация тригеминальных точек безболезненна. Немного сглажена левая носогубная складка, лёгкая гипомимия. Снижен роговичный рефлекс с обеих сторон, снижена чувствительность в полости носа. Глотание не нарушено, лёгкие дизартрия и дисфония. Слух субъективно не снижен. Язык по средней линии. Парезов нет. Сухожильные рефлексы в руках и ногах живые, D=S, патологических стопных знаков нет. Общая олигобрадикинезия. Мышечный тонус умеренно повышен в конечностях по пластическому типу, больше справа. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно, в замедленном темпе. В пробе Ромберга слегка пошатывается. Походка «шаркающая», в замедленном темпе, умеренно выраженные признаки постуральной неустойчивости. На высоте приема леводопы отмечаются хореоформные среденамплитудные дискинезии в руках, верхней части туловища. Чувствительность не нарушена. Функции тазовых органов контролирует.

Вестибулярная функция: спонтанный нистагм отсутствует, оптокинетический нистагм ослаблен во всех направлениях. Поствращательный нистагм: справа – горизонтальный, живой, клонический, 1 степени, 25 с; слева – горизонтальный, живой, клонический, 1 степени, 15 с.

Особенности ЛОР-анамнеза и статуса: частые риниты, фарингиты. Травма левого уха в детстве, снижен слух слева. При осмотре – пальпаторно передние стенки околоносовых пазух безболезненны, умеренное искривление перегородки носа влево, дыхание не снижено. Субатрофия слизистой носа, глотки. Миндалины 1 степени, отделяемого из лакун нет. Остальные ЛОР- органы без особенностей. По данным аудиометрии – нейросенсорная тугоухость с 2х сторон 1 степени.

Обонятельные тесты (по ССТ): порог – 2,25, дискриминация – 14, идентификация – 11. Субъективно считает обоняние не нарушенным.

Таким образом, у данной пациентки с третьей стадией БП по функциональной шкале Хен – Яра при длительности заболевания более 10 лет имеется умеренно снижение обоняния с определенной диссоциацией симптомов: при сниженных пороге и идентификации, дискриминация запахов не нарушена. В идентификационном тесте не распознаны: лимон, солодка, скипидар, яблоко, анис.

У пациентов с БП нами не выявлена корреляция между доминирующей стороной клинических проявлений и обонятельными нарушениями (таблица 14).

Таблица 14. Сопоставление доминирующей стороны клинических проявлений БП и выраженностью обонятельных нарушений

| Тест | Правая сторона доминирования | Левая сторона доминирования | P |
|---------------|------------------------------|-----------------------------|------|
| Порог | 2,36± 2,33 | 2,83± 2,49 | 0,36 |
| Дискриминация | 8,43± 4,86 | 9,37± 3,93 | 0,18 |
| Идентификация | 7,76± 4,91 | 8,89± 4,29 | 0,4 |

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 15).

Таблица 15. 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 |

3.3. Сравнение обонятельной функции у пациентов с БП и ЭТ

Как уже было отмечено, БП очень часто приходится дифференцировать с другим часто встречающимся заболеванием экстрапирамидной нервной 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. Не случайно в самых различных исследованиях биомаркеров БП группа пациентов с ЭТ, как правило, рассматривается в качестве важнейшей группы сравнения. (Алексеева Н.С., Пономарева Т.А., 2013; Алексеева Н.С., Пономарева Т.А., 2013)

Обонятельная функция исследована нами у 29 больных ЭТ (11 мужчин и 18 женщин), средний возраст которых составил 59,1±14,9 лет, длительность заболевания – от 3 до 18 (13,4±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 16 и рисунка 14, сопоставляемые группы БП и ЭТ различались по всем трем показателям обоняния по ССТ, причем по дискриминации и идентификации эти различия были высоко достоверными, а по порогу – высокими, но не достигавшими уровня статистической значимости.

Таблица 16. Выраженность обонятельных нарушений при БП и ЭТ

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

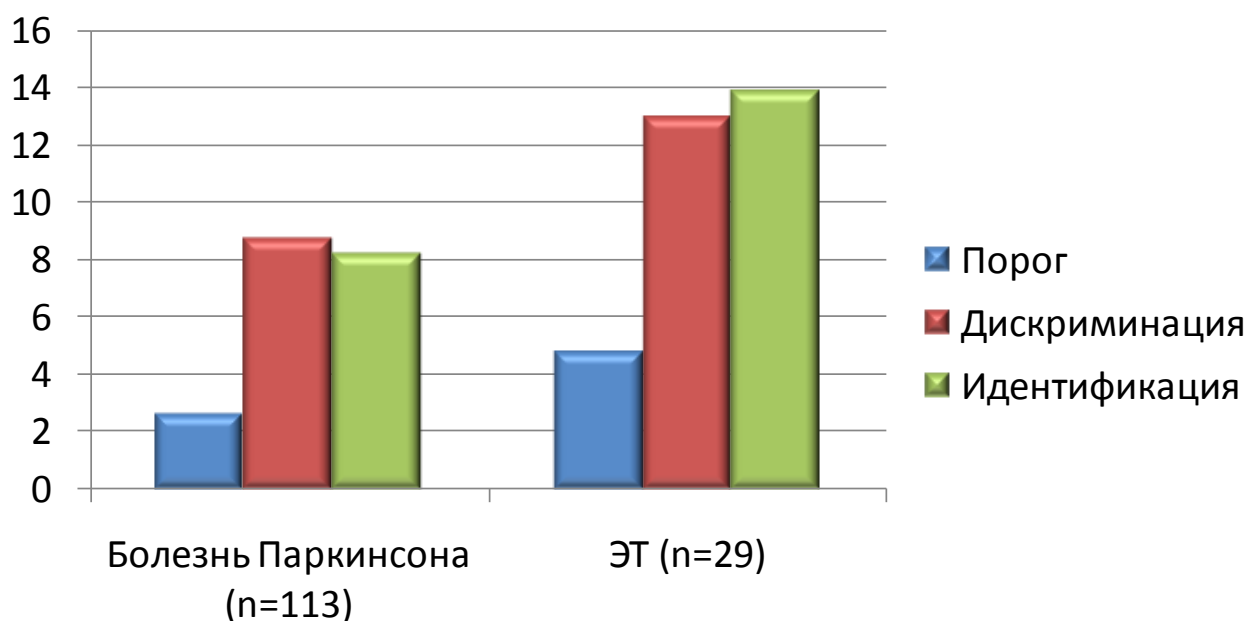


Рисунок 14. Обонятельная функция у пациентов с БП и ЭТ

Также получаемые при ЭТ данные отдельно сопоставлялись нами с группой пациентов с дрожательной формой БП, 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 17, рис. 15).

Как видно из таблицы 17, обонятельные нарушения у пациентов с дрожательной формой БП оказались в целом более выраженными, чем у пациентов с ЭТ.

Два пациента с ЭТ отмечали снижение обоняния до исследования. Объективное снижение обоняния по данным ССТ было суммарно отмечено у 12 (41%) пациентов с ЭТ, т.е. существенно реже, чем при БП (различия частоты нарушений обоняния при ЭТ по сравнению с БП были статистически значимыми, $p < 0,001$). При этом выявленные у пациентов с ЭТ нарушения носили преимущественно легкий характер: так, только у 4 пациентов с ЭТ показатель ОИО был ниже 29 баллов. У 12 пациентов с ЭТ нами было выявлено снижение по ССТ-порогу, у 5 пациентов – по дискриминации и у 5 – по идентификации запахов.

Как видно из таблицы 17, различия уровня обонятельных нарушений при ЭТ по сравнению с дрожательной формой БП были статистически значимыми по дискриминационному тесту.

Таблица 17. 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 |

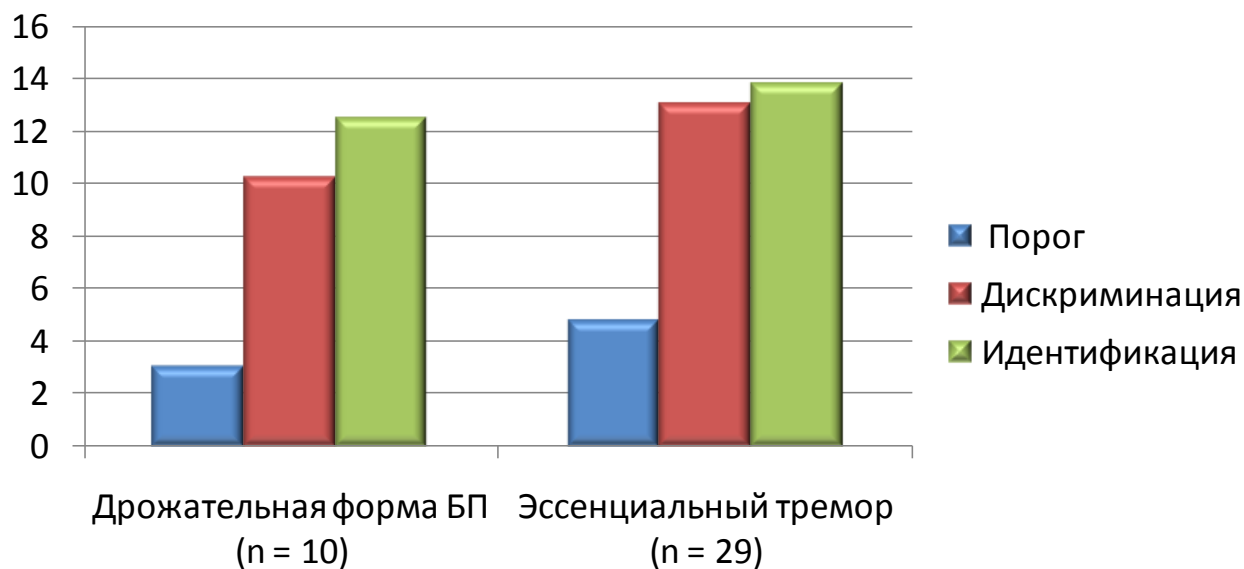


Рисунок 15. Обязательная функция у пациентов с ЭТ и дрожательной формой БП

В целом, группа ЭТ по выполнению обязательных тестов не отличалась от контроля (таблица 18, рис. 16).

Таблица 18. Обязательная 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 |

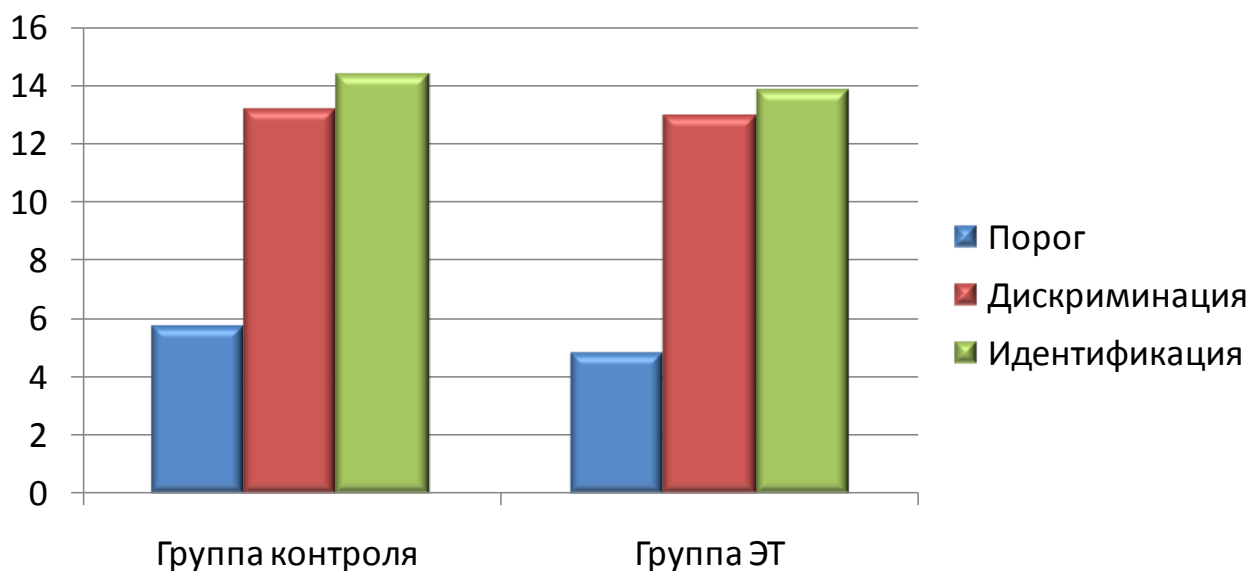


Рисунок 16. Обонятельная функция у пациентов с ЭТ и в контрольной группе

Клинический пример (случай ЭТ с данными ССТ-исследования).

Пациентка Н., 55 лет.

Жалобы при поступлении: дрожание рук, головы, ног, усиливающееся при волнении, стягивание и боль в мышцах шеи, спины, рук и ног, частые головные боли, головокружение, общая слабость.

Анамнез заболевания: считает себя больной с 8 лет, когда в школе обратили внимание на дрожание рук, изменения почерка. С 16 лет стали беспокоить головные боли. В 18-летнем возрасте, после психоэмоционального перенапряжения, заметно усилилось дрожание рук, появился тремор головы. Был диагностирован эссенциальный тремор. С 1996 года принимает пропранолол (в последние годы – до 30 мг в сутки) с умеренным клиническим эффектом. С годами заболевание постепенно неуклонно прогрессирует, в последнее время амплитуда тремора существенно выросла, тремор стал носить инвалидизирующий характер.

Семейный анамнез: аналогичные симптомы отмечены у матери, сына, двоюродных сестер и братьев (по матери).

Общий анамнез: в детстве тонзилэктомия, в 1980 году удаление

фибромиомы матки. В *соматическом статусе* – без существенной патологии.

Неврологический статус. В сознании, контактна, адекватна ориентирована. Менингеальных знаков нет. Легкое расходящееся косоглазие, конвергенция ослаблена. Спонтанного нистагма нет. Лицо симметрично. Глотание и фонация не нарушены. Чувствительность в полости рта слева снижена, вкус слева только на кончике языка. Язык по средней линии. Объем движений полный, в хорошем темпе, сила и мышечный тонус не изменены. Сухожильные рефлексы живые, патологических рефлексов нет. Отмечается постурально-кинетический тремор кистей и пальцев рук с интенционным компонентом, усиливающийся при волнении и утомлении; тремор головы по типу «нет-нет». Пальце-носовую пробу выполняет с выраженной интенцией, пяточно-коленную пробу – удовлетворительно. В пробе Ромберга – легкая неустойчивость. Походка не изменена.

Вестибулярная функция: оптокинез не нарушен, поствращательный нистагм отсутствует.

ЛОР-статус: перегородка умеренно искривлена, слизистая носа, глотки субатрофична, барабанные перепонки мутные, истончены. Аудиометрически слух снижен по нейросенсорному типу с двух сторон (снижение 1–2 степени).

Обоняние считает не сниженным, иногда чувство обоняния обостряется. На духи – головная боль. Тестирование по ССТ: порог – 1, дискриминация – 9, идентификация – 13. В идентификационном тесте не распознаны скипидар, гвоздика, ананас.

Клинический диагноз: Эссенциальный тремор.

3.4. Характеристики обонятельной функции пациентов 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 (таблица 19, рис. 17).

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 объективной количественной оценки данного признака.

Таблица 19. Обонятельные функции в группе ПРС по сравнению с контролем

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

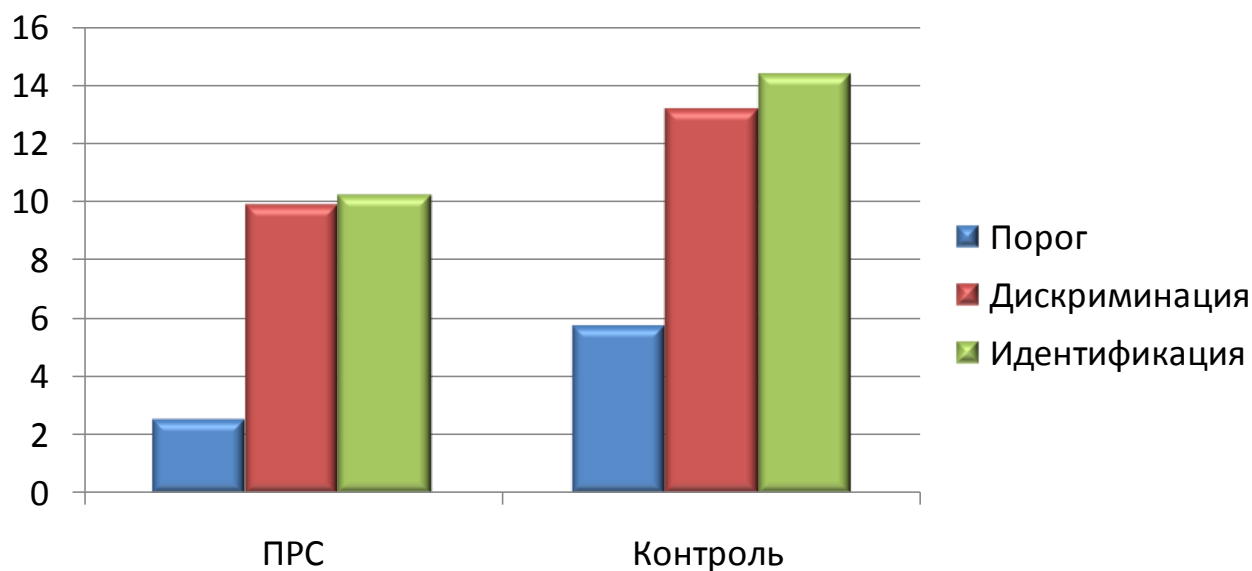


Рисунок 17. Обонятельная функция у пациентов с ПРС и в контрольной группе

Для определения информативных пороговых показателей нами у пациентов с ПРС был проведен ROC-анализ. В результате 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%).

Нами был проведен регрессионный анализ. Из всех трех наиболее показательными оказались значения порога и идентификации.

Группа ПРС оказалась сопоставима с основной 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 20, рис. 18).

Таблица 20. Обязательная функция 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 |

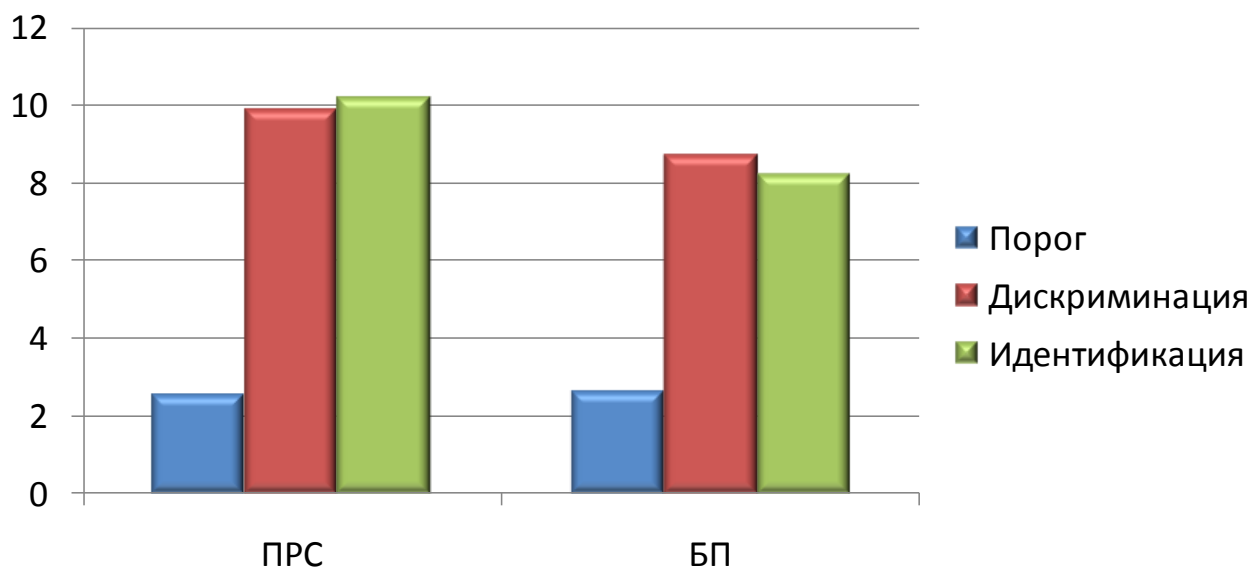
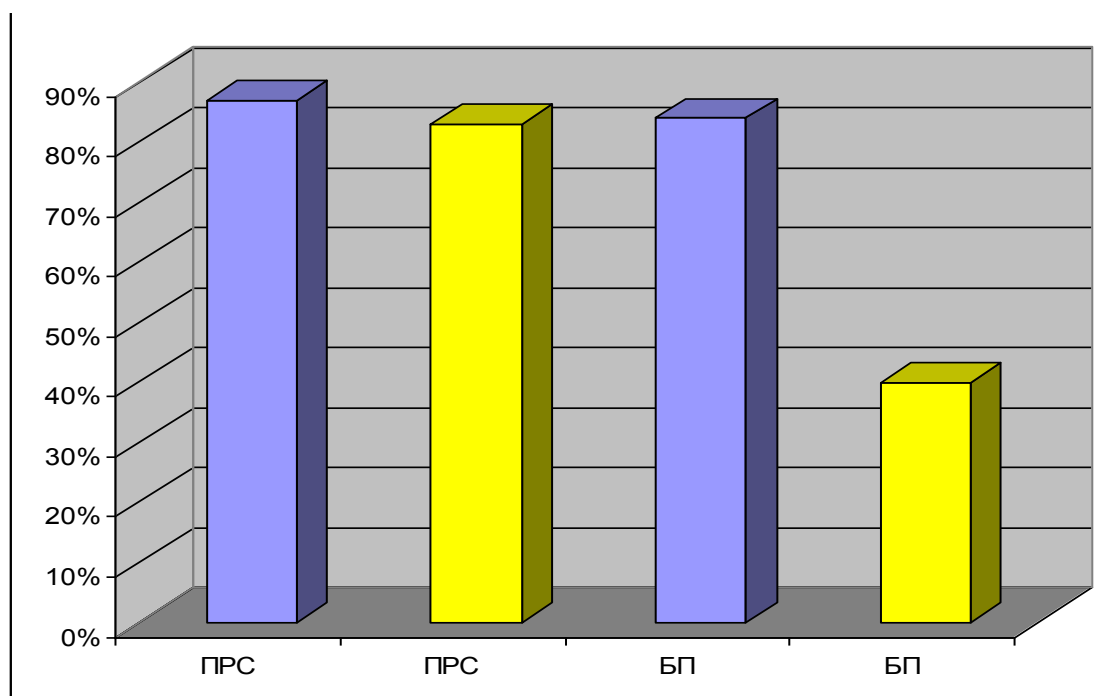


Рисунок 18. Обязательная функция у пациентов в группах ПРС и БП



- Объективно выявленные нарушения обоняния.
- Субъективно отмечившие нарушения обоняния.

Рисунок 19. Частота объективно и субъективных выявляемых нарушений обоняния в группах пациентов с ПРС и БП

На рисунке 19 представлены результаты сравнения наличия обонятельных нарушений в ПРС и БП при их оценке субъективным (по наличию жалоб пациента) и объективным методом (ССТ). Как видно на рисунке, в группе БП (113 человек) из 98 пациентов (87%) с объективно сниженным обонянием только 39 отмечали это нарушение субъективно (что составило 34% от общего числа пациентов с БП). В то же время, в группе ПРС (35 человек) из 28 пациентов со сниженным обонянием только 18 отмечали это нарушение субъективно (51,4 % от общей группы пациентов с 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. (Алексеева Н.С., Пономарева Т.А., 2014; Алексеева Н.С., ..., Пономарева Т.А. и др., 2008; Алексеева Н.С., Пономарева Т.А. и др., 2010; Чечеткин А.О., ..., Пономарева Т.А. и др., 2013)

3.5. 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 запахов имеет большое значение для топической диагностики патологии передней и средней черепных ямок. Участие тройничного нерва в восприятии обонятельных ощущений заключается также в определении силы запаха.

К ольфакторным раздражителям относятся запахи хозяйственного мыла, розового масла, кофе, трубочного табака, корня валерианы, дегтя, скипидара. К раздражителям ольфакто-тригеминального действия относятся ментол, ацетон, камфорное масло, этиловый спирт, раствора йода, раствор аммиака.

Существуют модифицированные составы идентификационного теста, отобранные по принципу легкого узнавания людьми различных культур.

Анализируя обонятельные нарушения по отдельным запахам идентификационного теста, мы выявили самые “неузнаваемые” запахи в разных обследуемых группах. Так, в группе БП (рис. 20) запах солодки не идентифицирован в 74 случаях (65%), яблока – в 72 случаях (64%). Чаще всего распознаны запахи: чеснок – в 84 случаях (74%), рыба – в 80 случаях (71%), кофе – в 79 случаях (70%).

В группе контроля анис, яблоко, ананас, скипидар, гвоздика, солодка распознаны в 18–22% случаев. Распознаны в 97% случаев мята, апельсин, чеснок, рыба; в 94% – роза, кофе, обувная кожа.

В группе ЭТ хуже всего идентифицированы запахи: анис, солодка, скипидар – в 27%. Самые часто распознаваемые: обувная кожа, мята, гвоздика, рыба (в 85–93%).

Интересно, что в группе ПРС не распознаны в 58–75% запахи солодки, яблока, как и в группе с БП. В меньшей степени (28–50%) – запахи ананаса, мяты, корицы, гвоздики, банана. Лучше всего идентифицированы кофе, чеснок, рыба (82–91%).

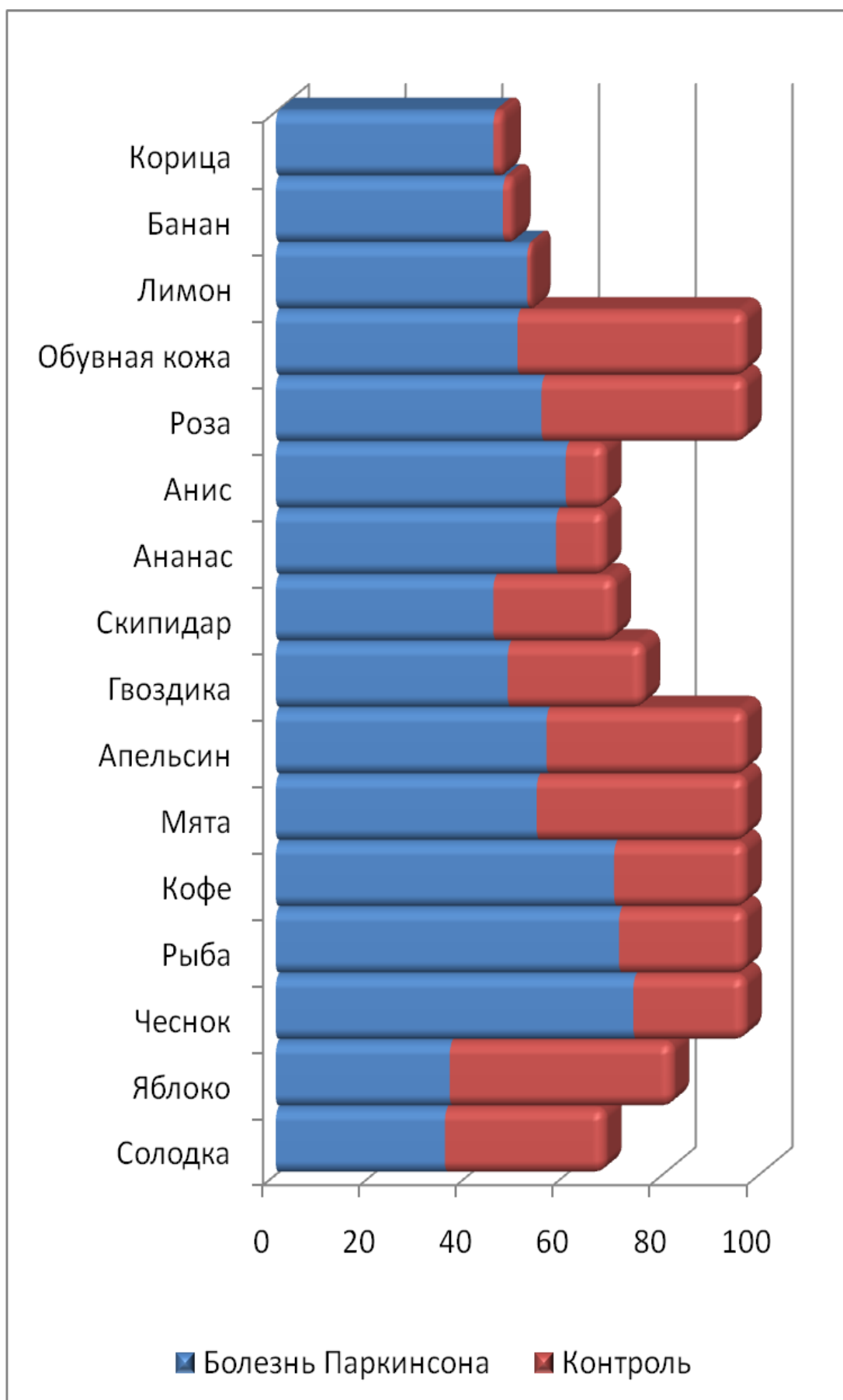


Рисунок 20. Качественная оценка запахов в группе БП и в контроле

3.6. Вестибулярные нарушения у пациентов с БП

При отоневрологическом обследовании нами были выявлены следующие особенности вестибулярной функции у пациентов с БП:

2. наличие спонтанного нистагма – 11 пациентов (11,1 %);
3. нарушение оптокинетического нистагма – 48 пациентов (48,5%), из них оптокинетический нистагм не вызывался ни в одном направлении у 8 пациентов (8,1 %) и был резко ослаблен у 12 пациентов (12,1 %);
4. наличие вегетативных реакций, сопровождающих экспериментальный нистагм – 24 пациента (24,2 %).

Не получено статистически значимых отличий по результатам обонятельных тестов между группами больных БП с наличием нарушений оптокинетического нистагма и отсутствием таковых. Также не выявлено различий обоняния между группами больных БП с наличием спонтанного нистагма и его отсутствием.

В зависимости от наличия латерализации вестибулярной симптоматики все пациенты с БП были поделены на 4 группы:

- гиперрефлексия слева – 25 пациентов;
- гиперрефлексия справа – 20 пациентов;
- двусторонняя вестибулярная симптоматика – 39 пациентов;
- норморефлексия – 15 пациентов.

Как видно в таблице 21, нами были выявлены статистически значимые различия среди данных групп пациентов с БП, характеризующихся различными вариантами вестибулярных нарушений, по показателям порога и дискриминации запахов (по ССТ). Так, указанные показатели функции обоняния были статистически значимо выше в группе пациентов с вестибулярной норморефлексией. Интересно, что левосторонняя гиперрефлексия вестибулярных реакций характеризовалась более высоким (хотя и статистически незначимым) преобладанием выраженности обонятельных нарушений по порогу, дискриминации и идентификации запахов по сравнению с группой

правосторонней гиперрефлексии и группой двусторонней вестибулярной симптоматики.

Таблица 21. 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 |

Приводим характерный клинический пример пациента Б. с БП, 69 лет, имеющего обонятельные и вестибулярные нарушения, выявленные при объективном исследовании.

Жалобы при поступлении: дрожание рук, больше слева, затруднение выполнения мелких точных движений, учащение ночных мочеиспусканий, изменение походки по типу шаркающей.

Анамнез заболевания: В 1996 г. (за 18 лет до нашего обследования) заметил затруднение выполнения точных движений в кистях. В 2004 г. появился тремор в правой руке, позднее – в левой. В 2009 г. окружающие стали замечать изменение походки по типу «шаркающей», осиплость голоса. К 2010 г. нарастание выраженности вышеуказанных жалоб заставила пациента обратиться к врачу (до поступления в Научный центр неврологии каких-либо противопаркинсонических препаратов не принимал). Кроме того, из анамнеза известно, что в течение нескольких лет пациента беспокоят боли за грудиной давящего характера, которые возникают при ходьбе через 200 метров (боли купирует покоем).

Семейный анамнез: отец и дед по отцу, со слов пациента, страдали

болезнью Паркинсона.

Общий анамнез: без особенностей.

В *соматическом статусе* – ИБС: стенокардия напряжения. ФК II. Атеросклероз.

Неврологический статус. В сознании. Контактен, ориентирован, мнестических нарушений нет. Менингеальных знаков нет. Глазные щели, зрачки равные, фотореакция живая. Движение глазных яблок в полном объеме, нистагма нет. Лицо симметрично, легкая гипомимия. Слух не снижен. Глотание не нарушено, дизартрии нет. Речь тихая. Язык по центру. Парезов нет. Мышечный тонус повышен по пластическому типу, больше в правых конечностях, феномен «зубчатого колеса» в пронаторах/супинаторах правой руки, повышен при отведении/приведении правого плеча. Сухожильные рефлексы с рук живые, коленные – повышены, ахилловы – живые, D=S. Высокоамплитудный тремор покоя в левой руке по типу «счета пилюль», в правой руке – непостоянный тремор покоя. Постуральный тремор обеих рук. Нечеткий симптом Бабинского слева. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно, в замедленном темпе. В пробе Ромберга устойчив. Легкие постуральные расстройства в виде латеропульсий. Чувствительность не нарушена. Походка – длина шага достаточная, ахейрокинез в правой половине тела. Расстройств чувствительности нет. Никтурия.

Вестибулярная функция: оптокинез нарушен, поствращательный нистагм тонический среднеразмашистый горизонтальный 2 степени, с ротаторным компонентом до 35–40 секунд с обеих сторон. При раздражении обоих лабиринтов выраженная вегетативная реакция: тошнота, головокружение; отклонение рук в сторону вращения.

ЛОР-статус: перегородка умеренно искривлена, слизистая носа, глотки субатрофична, барабанные перепонки мутные, истончены. Слух снижен по нейросенсорному типу с двух сторон (снижение 1–2 степени).

Обоняние считает не сниженным, иногда чувство обоняния обостряется. На духи – головная боль. Тестирование по ССТ: порог – 1, дискриминация – 9,

идентификация –13. В идентификационном тесте не распознаны скипидар, гвоздика, ананас.

Клинический диагноз: Болезнь Паркинсона, дрожательно-ригидная форма, стадия 3 по шкале Хен–Яра. ИБС: стенокардия напряжения. ФК II. Атеросклероз.

У представленного пациента со 3-й стадией БП по функциональной шкале Хен–Яра при длительности заболевания около 18 лет имеет умеренное снижение обоняния с определенной диссоциацией симптомов: при значительно сниженном пороге дискриминация и идентификация запахов снижены умеренно. Также имеется центральный вестибулярный синдром с гиперрефлексией с 2-х сторон, выраженной вегетативной реакцией.

Таким образом, можно заключить, что вестибулярные нарушения, выявляемые у пациентов с БП, являются существенным дополнительным клиническим проявлением заболевания, наряду с хорошо известными моторными и немоторными симптомами. Эти вестибулярные нарушения могут вносить свой вклад в генез сложных расстройств ходьбы и поддержания позы, имеющих место при данном заболевании (Алексеева Н.С., ..., Пономарева Т.А., и др., 2012; Федотова Е.Ю., ..., Пономарева Т.А., и др. 2015; Алексеева Н.С., ..., Пономарева Т.А., и др. 2008; Алексеева Н.С., ..., Пономарева Т.А. и др., 2008; Алексеева Н.С., Пономарева Т.А., и др., 2011).

Глава 4. Обсуждение результатов

Повышение распространенности нейродегенеративных заболеваний – характерная черта современной медицины и неврологии, обусловленная соответствующими демографическими тенденциями в обществе и старением населения (Иллариошкин, 2007 (а, б); Яхно и др., 2010; Mori, Mook-Jung, 2015; Castrillo, Oliver, 2016). Среди нейродегенеративных заболеваний ведущее место занимает БП, встречающаяся повсеместно (Левин, Федорова, 2014). По имеющимся данным, в мире насчитывается около 3,7 млн. пациентов с БП и ежегодно регистрируется около 300 тыс. новых случаев болезни (Артемьев, Обухова, 2008). Все сказанное демонстрирует высокую актуальность изучения данной проблемы, особенно в аспекте ранней диагностики БП и идентификации биомаркеров данного заболевания. Поиск информативных, надежных биомаркеров БП и других нейродегенеративных заболеваний – один из вызовов, стоящих перед неврологией сегодня (Суслина и др., 2007).

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 (Braak et al., 2003). 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.

Исходя из этих данных, на сегодняшний день БП рассматривается как заболевание целого мозга, вовлекающее большое число отделов ЦНС и нейротрансмиттерных систем.

В ряду сенсорных расстройств, свойственных БП, к числу наиболее характерных относятся обонятельные нарушения, впервые описанные при этом заболевании в 1975 году (Ansary et al., 1975). Среди пациентов с БП подобные

сенсорные нарушения выявляются в 70–90% случаев (Ponsen et al., 2004). При использовании специальных обонятельных тестов оказалось, что большинство пациентов БП имеют четкую ольфакторную дисфункцию в виде ухудшения дифференциации и идентификации запахов. Согласно работам последнего времени, с помощью количественной оценки нарушений обоняния возможно выявление лиц, находящихся в ранней (преморной) стадии развития нейродегенеративного процесса «паркинсонического» типа (Sommer et al., 2004; Naehner et al., 2007). Оценка обонятельной функции на латентной стадии нейродегенеративного процесса может осуществляться 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 (Федотова и др., 2015; Berg et al., 2012).

Отдельные исследования указывают на то, что на развернутых стадиях БП количественные оценки дефицита обоняния не коррелируют с неврологической тяжестью состояния, длительностью заболевания и проводимой терапией (Boesveldt et al., 2009). Кроме того, по данным литературы, результаты исследования обонятельных нарушений могут успешно использоваться для дифференцирования БП с другими заболеваниями, проявляющимися синдромом паркинсонизма (Boesveldt et al., 2008). Важно также определить взаимосвязь и вклад периферических и центральных нарушений обоняния при БП, выявить частоту риногенной патологии у этих больных. Исследований по данной проблеме в нашей стране на сегодняшний момент нет.

На практике важной является проблема дифференциальной диагностики БП и ЭТ. Основным проявлением ЭТ является постурально-кинетическое дрожание рук, иногда в сочетании с тремором иной локализации (Иллариошкин, Иванова-Смоленская, 2011). Для сравнения – при БП типично дрожание рук, ног, туловища и нижней челюсти. При ЭТ дрожание рук имеет симметричный

статокинетический характер с интенционным компонентом и частотой осцилляций 6–8 Гц; в то же время при БП обычно наблюдается асимметричный изолированный тремор покоя с частотой 4–6 Гц, который подавляется движением. Положительный эффект при приеме алкоголя подтверждает диагноз ЭТ, а эффект леводопы – диагноз БП. Генетические факторы и ДНК-тестирование в целом помогают в дифференцировании БП и ЭТ (Загоровская и др., 2004; Periquer et al., 2001; Illarioshkin et al., 2002; 2003; 2007), но не являются здесь определяющими и не всегда доступны на практике. Сложны в дифференциальном плане «пограничные» случаи, сочетающие в себе признаки и той, и другой нозологии. Кроме того, при проведении дифференциальной диагностики следует учитывать существование особой формы ЭТ – экстрапирамидной, при которой мышечный тонус бывает незначительно повышен (Шток и др., 2002; Иллариошкин, Иванова-Смоленская, 2011).

В литературе обсуждается не только дифференциально-диагностические сложности для указанных двух форм экстрапирамидных заболеваний, но и их непосредственная взаимосвязь. Несмотря на несомненную нозологическую самостоятельность классического ЭТ, на сегодняшний день не вызывает сомнений существование особого фенотипического варианта ЭТ, непосредственно связанного с паркинсонизмом (Иванова-Смоленская и др., 2007; Louis, Frucht, 2007). Предположение о нейродегенеративной природе заболевания подтверждается рядом патоморфологических случаев с нахождением патологии телец Леви в locus coeruleus, утратой клеток Пуркинье и разрастанием глии Бергмана, при этом патология телец Леви опять же патогенетически сближает ЭТ с другими синуклеинопатиями, в частности с БП (Louis, 2010).

В отдельных семьях отмечена сегрегация БП и случаев изолированного постурально-кинетического тремора у родственников, а у 10% пациентов с ЭТ с годами может наблюдаться трансформация фенотипа по пути первичного паркинсонизма (Shaded, Jancovic, 2007; Fekete, Jancovic, 2011). Особенно непростым бывает дифференцирование ЭТ с дрожательными фенотипами БП (Иллариошкин, Иванова-Смоленская, 2011). Таким образом, сравнительная оценка

клинических и лабораторно-инструментальных проявлений болезни у лиц с БП и ЭТ весьма актуальна и может помочь в уточнении нозологической структуры экстрапирамидных заболеваний.

До последнего времени для изучения обонятельных расстройств в России использовали субъективный качественный метод Бернштейна, при котором невозможно провести количественную оценку и выявить особенности обонятельных нарушений. В последнее десятилетие в мире стали использовать обонятельные тесты трех категорий: психофизический, электрофизиологический и психофизиологический. В психофизических тестах стимулы могут быть различны по концентрации или по качеству, и пациент обязан указывать, воспринят ли стимул, изменяется ли он по интенсивности. Электрофизиологические тесты оценивают электрическую деятельность, связанную с процессингом обонятельного сигнала, с поверхности обонятельного эпителия или черепа (в последнем случае проводится запись обонятельных вызванных потенциалов мозга). Эти тесты требуют сложного оборудования для представления и регистрации обонятельного стимула. Психофизиологические тесты выявляют автономный ответ нервной системы на запах в виде изменения таких показателей, как уровень кровяного давления, частота сердечных сокращений и дыхания, пупиллярный рефлекс, гальванический ответ с поверхности кожи. Учитывая их ненадежность и зависимость от необонятельного сенсорного ответа (например, активация тройничного нерва), психофизиологические тесты используются редко.

Во всем мире в последние десятилетия активно используют так называемые «субъективные» тесты, относящиеся к категории психофизических. На европейском континенте предпочитают Sniffin' Sticks-тест (ССТ), а в американских клиниках пользуются Пенсильванским тестом (UPSIT). В России работ по оценке обонятельной дисфункции с помощью этих тестов у больных БП не проводилось. В настоящем диссертационном исследовании 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).

В нашей работе были исследованы возможности ССТ в диагностике БП. Так же, как и в большом количестве зарубежных исследований, по результатам которых снижение обоняния зафиксировано в 60–99% с БП, в нашем исследовании выявлена гипосмия в большом проценте обследованных с БП – 87%. Результаты работы показали, что при БП имеют место нарушения обонятельной функции по порогу, дискриминации и идентификации запахов в различной степени. При этом у 52% пациентов (59 больных из 113) обоняние было снижено по всем исследованным показателям. Причем процент аносмии (11%) ниже, чем в исследованиях коллег в группе с БП (43%). Мнения о необходимости и достаточности всех трех субтестов дискутируются. Например, Lotsch с соавторами (2008) при проведении ССТ сделали вывод, что наиболее показательна для БП сумма всех трех изучаемых параметров в целом, менее значим пороговый тест, еще менее значимы идентификация и дискриминация по отдельности.

Так, согласно данным ССТ, у пациентов с БП ольфакторная дисфункция проявляется в виде ухудшения всех трех показателей, но наиболее значимым является нарушение идентификации запахов (Boesveldt, Verbaan, 2008). По нашим результатам при оценке модальности гипосмии у пациентов с БП оказалось, что нарушения порога зарегистрированы у 86 пациентов (76%), поэтому пороговый тест также нельзя недооценивать. Согласно нашим данным, показатели идентификационного теста снижены у 89 пациентов с БП (79%), и этот тест является наиболее показательным. Полученные данные совпадают с результатами регрессионного анализа, показавшего, что именно идентификационный тест является наиболее эффективным с точки зрения дифференцирования нормы от БП. Наши выводы частично согласуются с зарубежными исследованиями, в которых показана наибольшая эффективность суммы показателей порога и идентификации при диагностике БП. Интересно, что у пациентов с БП нами была выявлена определенная корреляция показателей порога и идентификации запахов по ССТ с нарушениями вкусовой чувствительности.

Сопоставление результатов исследования в группе с БП и у нормальных лиц, проведенное в настоящей работе, позволило с помощью ROC-анализа установить тест-критерии наибольшей значимости отдельных исследованных показателей в диагностике БП. Установлено, что уровень идентификации в баллах с помощью ROC – анализа по нашим исследованиям равен 13 с оптимальным соотношением чувствительности и специфичности 89% и 80 % соответственно, в отличие от показателей предыдущих исследователей, в которых И-балл был равен 10,5 с оптимальным соотношением чувствительности и специфичности 83% и 82% соответственно. Роль идентификационного теста подтверждена и анализом динамики обонятельных показателей в разных возрастных группах: нами установлено, что с возрастом в контрольной группе ухудшаются показатели по порогу ($p = 0,03$) и дискриминации запахов ($p = 0,009$), тогда как идентификация запахов остается стабильной ($p = 0,255$) – в отличие от БП, характеризующейся ухудшением всех трех показателей по мере старения.

В нашей работе выявлено, что с возрастом ухудшаются все три показателя обоняния в группе БП. Hawkes с соавт. (1993) с помощью UPSIT-теста обнаружили возрастную линейную регрессию обоняния при БП, что может свидетельствовать об объединенном эффекте понижения обоняния как по возрасту, так и по развитию БП. Другие гипотезы относятся к изменениям когнитивной функции, также ответственной за результат обонятельного тестирования. Эти данные показывают сложность интерпретации гипосмии у пожилых пациентов с БП.

Интересно, что из 98 пациентов со сниженным обонянием лишь 39 больных (40%) анамнестически отмечали эти нарушения еще до проведения ССТ (в том числе 8 из них – с аносмией), тогда как большинство 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 аносмии как нейрофизиологического биомаркера БП должна базироваться только на специальном объективном количественном тестировании.

В отличие от имеющихся данных об ухудшении показателей дискриминации с длительностью заболевания (Verbaan, 2008) и неизменностью идентификационных показателей, наше исследование подтверждает данные других авторов об их неизменности со временем. В литературе есть и другая точка зрения: используя ССТ, Daum et al. (2000) нашли отрицательную корреляцию между уровнем дискриминации запахов и тяжестью БП. Аналогичным образом, Tissingh et al. (2001) выявили отрицательную корреляцию между обонятельной дискриминацией и стадией заболевания по шкалам UPDRS и Hoehn-Jahr.

Как уже говорилось, статистически значимой связи между уровнем обоняния и длительностью БП, а также между уровнем обоняния и стадией заболевания по функциональной шкале Хен–Яра выявлено не было. Это свидетельствует, 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.

В последнее время стали проводиться исследования с комбинацией нескольких методов на одной группе наблюдаемых. В одном из наиболее показательных исследований (Haehner et al., 2007) оценивался риск развития БП у лиц с дисфункцией обоняния, но без двигательных нарушений. Кроме количественной оценки функции обоняния проводились также ОФЭКТ, транскраниальная сонография и оценка неврологического дефицита по шкале UPDRS. Спустя 4 года из 30 обследуемых у 2 был поставлен диагноз БП и у 2 наблюдались признаки БП, степень которых не позволяла поставить диагноз БП.

Таким образом, суммарно в этой группе в 13% случаев наблюдалось развитие моторных признаков БП. При этом из этих 4 больных у 3 была выявлена гиперэхогенность черной субстанции и у всех – патологические изменения на ОФЭКТ.

Объяснение обонятельной дисфункции при отсутствии дефицита дофамина в обонятельной луковице найдено Huismann et al (2004). Авторы обнаружили увеличение дофаминэргических нейронов в луковице у больных БП, что вызывает изменения в расшифровке ольфакторной информации. В этом случае ольфакторный дефицит может быть связан с увеличением ингибирования дофаминэргических нейронов в луковице, что способствует гипосмии или функциональной anosмии. Имеющиеся периодические флюктуации этих процессов могут вызвать нестабильность ольфакторной функции, при которой гипосмия может перейти в anosмию и обратно. Не вызывает сомнений, однако, что с течением времени, по мере перехода заболевания в развернутую стадию, число клеток в обонятельной луковице начинает снижаться, особенно в переднем обонятельном ядре (AON). Потеря нейронов AON коррелирует с продолжительностью болезни (Pearse et al., 1995). Позже у пациентов с БП были обнаружены повреждения по всему обонятельному тракту с вовлечением AON, обонятельных бугорков, а также пириформной, энторильной и пирамидальной коры в лимбической системе мозга (Del Tredici, Braak, 2004).

Мы не выявили корреляции между уровнем обонятельных и двигательных нарушений, в отличие от некоторых исследований, по результатам которых у пациентов с БП степень гипосмии коррелирует с основными двигательными и недвигательными проявлениями БП, такими как нарушение поведения в фазу «быстрого» сна и др., а также с дисфункцией дофамина по данным ОФЭКТ (Berendse et al., 2011).

Из литературы известно, что БП встречается чаще у лиц мужского пола (соотношение полов примерно 1,4:1) (Шток и др., 2002; Левин, Федорова, 2014). Наше исследование также подтвердило существование определенных гендерных различий при данном заболевании: нарушения обоняния у мужчин были

достоверно более выраженными, чем у женщин, как суммарно по всем трем показателям, так и по отдельным субтестам – порогу ($1,86 \pm 2,18$ и $3,03 \pm 1,54$ баллов), дискриминации ($7,58 \pm 2,60$ и $10,0 \pm 3,03$ баллов) и идентификации ($7,14 \pm 5,16$ и $9,79 \pm 4,01$ баллов). Наши показатели несколько выше приведенных в другом комплексном исследовании, где результаты дискриминационного теста у мужчин составили 7,8, у женщин 8,8 баллов, идентификационного – 6,9 и 8,3 соответственно.

Нами показано, что наиболее выраженные нарушения обоняния по всем исследованным показателям ССТ имеют место при смешанной и акинетико-ригидной формах БП, тогда как у пациентов с дрожательной формой заболевания функция обоняния оказалась более сохранной. Эти 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.

В работе проведено сопоставление результатов обонятельного тестирования в группе БП с фенотипически сходным заболеванием – ЭТ, которое на практике вызывает нередко серьезные затруднения при его дифференциальной диагностике с БП (Иллариошкин, Иванова-Смоленская, 2011). Наши результаты подтверждены результатами Busenbark et al., 1992, полученными при проведении UPSIT-теста. В целом, группа ЭТ по выполнению обонятельных тестов не отличалась от контроля. 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. По своей выраженности и модальности характер гипосмии при ЭТ оказался наиболее близок к дрожательной форме БП, при этом различия уровня обонятельных нарушений при ЭТ по сравнению с дрожательной формой БП были статистически значимыми по дискриминационному тесту.

Еще в одной группе сравнения, у пациентов с ПРС, данные ССТ показали

относительно равномерное снижение обоняния во всем трех параметрах – порогу, дискриминации и идентификации. Результаты обонятельного тестирования у больных ПРС и БП статистически значимо различались по баллу идентификационного теста (он был значимо ниже при БП, $p=0,017$).

При БП, в отличие от пациентов с ЭТ, нами при отоневрологическом осмотре 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%. Важно отметить, что у пациентов с вестибулярной норморефлексией показатели порога и дискриминации запахов (по ССТ) были достоверно более сохранными, чем у пациентов с одно- либо двусторонней вестибулярной симптоматикой. По-видимому, существует определенная патогенетическая взаимосвязь вестибулярных и обонятельных проявлений у пациентов с БП, сущность которой предстоит выяснить в последующих исследованиях. Но уже по результатам нашей работы логично заключить, что вестибулярные нарушения, выявляемые у пациентов с БП, являются существенным дополнительным клиническим проявлением заболевания, наряду с хорошо известными моторными и немоторными симптомами. 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.

Таким образом, полученные нами результаты показывают, что анализ обонятельной функции при БП имеет большое значение как для практики, так и для развития фундаментальных исследований по проблемам нейродегенерации.

Выводы

1. Болезнь Паркинсона характеризуется развитием обонятельных нарушений: при количественном ССТ-тестировании гипо- или аносмия 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 различается при субъективной и объективной 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 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

Список литературы

1. Артемьев Д.В., Обухова А.В. Современные подходы к лечению ранних стадий болезни Паркинсона // *Consilium Med.* – 2008. – №10. – С. 89–92.
2. Бабияк В.И., Гофман В.Р., Накатис Я.А. Нейрооториноларингология. – СПб: Гиппократ. – 2002. – С. 83-98.
3. Благовещенская Н.С. Отоневрологические симптомы и синдромы. – М.: Медицина. – 1990.
4. Бронштейн А.А. Обонятельные рецепторы позвоночных. – Ленинград: Наука. – 1977.
5. Морозова С.В., Савватеева Д.М., Лопатин А.С. Расстройства обоняния и их коррекция // *Вестник оториноларингологии.* - 2012. - № 5. - С. 66–70.
6. Викторов И.В. Роль возбуждающих аминокислот и свободных радикалов в гипоксических/ишемических повреждениях нейронов. Экспериментальные подходы к их фармакологической коррекции // II Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». – Тез. докл. – М., 1995. – С. 216.
7. Винников Я.А., Титова Л.К. Морфология органа обоняния. – М.: Медицина. – 1957.
8. Димов Д.А. Нарушение обоняния при заболеваниях полости носа // *Журн. ушн., нос. и горл. бол.* – 1978. – №4. – С. 75-76.
9. Завалишин И.А., Яхно Н.Н., Гаврилова С.И. (ред.) Нейродегенеративные болезни и старение. М. – 2001.
10. Загоровская Т.Б., Иллариошкин С.Н., Сломинский П.А. и др. Клинико-генетический анализ ювенильного паркинсонизма в России // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова.* – 2004. – №8. – С. 66–72.
11. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Синдром умеренно когнитивных расстройств в пожилом и старческом возрасте // *Рус. мед. журн.* – 2004. – №1. – С. 573-576
12. Иванова-Смоленская И.А., Рахмонов Р.А., Иллариошкин С.Н. Эссенциальный тремор. – Душанбе: Полиграф Групп. – 2007.
13. Иллариошкин С.Н. Паркинсонизм с ранним началом // *Нервные болезни.* –

2006. – № 3. – С. 14-20.
14. Иллариошкин С.Н. Возрастные расстройства памяти и внимания: механизмы развития и возможности нейротрансмиттерной терапии // Неврологический журнал. – 2007. – №2. – С. 34-40. (а)
 15. Иллариошкин С.Н. Ранние (додементные) формы когнитивных расстройств // Consilium Medicum. – 2007. – Т9. – №2. – С.107-111. (б)
 16. Иллариошкин С.Н. Терапия паркинсонизма: возможности и перспективы // Неврология и ревматология. Приложение к журналу Consilium Medicum. – 2009. – № 1. – С. 35-40.
 17. Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А. Дрожательные гиперкинезы. Руководство для врачей. – М.: Атмосфера. – 2011.
 18. Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А., Загоровская Т.Б. Семилетний опыт применения мирапекса у больных с различными формами первичного паркинсонизма // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2006. – Т. 106. – № 11. – С. 26-32.
 19. Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А., Лимборская С.А., Овчинников И.В., Маркова Е.Д., Сломинский П.А., Ключников С.А., Миклина Н.И. Пресимптомная ДНК-диагностика спиноцеребеллярной атаксии 1-го типа // Генетика. – 1997. – Т.33. – №5. – С.693–698.
 20. Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А., Маркова Е.Д. Новый механизм мутации у человека: экспансия тринуклеотидных повторов (обзор) // Генетика. – 1995. – Т.31. №11. – С. 1478–1489.
 21. Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А., Маркова Е.Д. и др. Молекулярно-генетический анализ наследственных нейродегенеративных заболеваний // Генетика. – 2004. – Т.40. – №6. – С.816–826.
 22. Иллариошкин С.Н., Маркова Е.Д., Миклина Н.И., Иванова-Смоленская И.А. Молекулярная генетика наследственных дистонических синдромов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2000. – №8. – С. 60–66.
 23. Карпова Е.А., Иванова-Смоленская И.А., Иллариошкин С.Н. и др. Динамика основных симптомов болезни Паркинсона на фоне терапии пронораном.

- Неврологический журнал. – 2003. – Т.8. №2. – С. 49–52.
24. Ключников С.А., Иванова-Смоленская И.А., Никольская Н.Н. и др. Этические проблемы медико-генетического консультирования на примере хорей Гентингтона // Российский мед. журнал. – 2000. – №2. – С.32–36.
 25. Левин О.С., Федорова Н.В. Болезнь Паркинсона. – М.: МЕДпресс-информ. – 2014.
 26. Литвиненко И.В. Болезнь Паркинсона. – М.: Миклош. – 2006.
 27. Майоров В.А. Запахи: их восприятие, воздействие, устранение. – М.: Мир. – 2006. – С. 366.
 28. Мартинкенас Л.В. Качественная характеристика нарушений обоняния при стойких травматических повреждениях носа // Вестн. Оторинолар. – 1976. – №6. – С. 43-46.
 29. Минор А.В. Вопросы физиологии обоняния // Успехи физиологических наук. – 1970. – Т.1. – №2. – С. 113-114.
 30. Морозова С.В., Саватеева Д.М., Лопатин А.С. Расстройства обоняния и их коррекция//Вестник Оториноларингологии. 2012. №5. С.66-70.
 31. Некрасов Е.Д., Лебедева О.С., Васина Е.М. и др. Платформа для изучения болезни Гентингтона на основе индуцированных плюрипотентных стволовых клеток // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2012. – Т.6. – №4. – С.30–35.
 32. Овчинников Ю.М., Гамов В.П. Болезни носа, глотки, гортани и уха. – М.: Медицина. – 2003.
 33. Овчинников Ю.М., Морозова С.В., Кудрин А.Н., Ананин В.В. Патент №2089093 на изобретение “Способ ольфактометрии”. М 1997.
 34. Овчинников Ю.М., Морозова С.В., Минор А.В. Нарушения обоняния (вопросы теории, диагностики, лечения). – М.: ММА им. И.М. Сеченова. – 1999.
 35. Платонов Ф.А., Иллариошкин С.Н., Кононова С.К. и др. Спиноцеребеллярная атаксия первого типа в Якутии: распространенность и клинико-генетические сопоставления // Медицинская генетика. – 2004. – Т.3. №5. – С. 242–248.

36. Ройтбак А.И., Хечинашвили С.Н. К вопросу о дыхательных ритмах в электрокортикограмме // Бюлл. Эксп. Биол. Мед. – 1952. – №3. – С.8–12.
37. Сломинский П.А., Шадрин М.И., Иллариошкин С.Н. и др. Генетические факторы в патогенезе семейной и спорадической формы болезни Паркинсона // Нейродегенеративные заболевания. Фундаментальные и прикладные аспекты (отв. ред. Угрюмов М.В.). – М.: Наука, 2010. – С. 137-153.
38. Суслина З.А., Иллариошкин С.Н., Пирадов М.А. Неврология и нейронауки – прогноз развития // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2007. – №1. – С. 5-9.
39. Федотова Е.Ю., Чечеткин А.О., Абрамычева Н.Ю. и др. Идентификация лиц в латентной стадии болезни Паркинсона (исследование ПАРКИНЛАР): первые результаты и оптимизация алгоритма // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2015. – №6. – С. 4–11.
40. Шток В.Н., Иванова-Смоленская И.А., Левин О.С. (ред.) Экстрапирамидные расстройства. – М.: МЕДпресс-информ. – 2002.
41. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. и др. Деменции. Руководство для врачей. – М.: МИА. – 2010.
42. Alonso-Navarro H., Jimenez-Jimenez F.J., Garcia-Martin E., Agundez J.A.G. Genomic and pharmacogenomics biomarkers of Parkinson's disease // Cur. Drug Metab. 2014. – Vol. 15. – P. 129-181.
43. Ansary K.A., Johnson A. Olfactory function in patients with Parkinson's disease // J. Chronic Dis. – 1975. – Vol. 28. – P. 493-497.
44. Applegate L.M., Louis E.D. Essential tremor: mild olfactory dysfunction in a cerebellar disorder // Parkinsonism Relat. Disord. – 2005. – Vol. 11. – P. 399-402.
45. Baba T., Kikuchi A., Hirayama K. et al. Severe olfactory dysfunction is a prodromal symptom of dementia associated with Parkinson's disease: a 3 year longitudinal study // Brain. – 2012. – Vol. 135. – Pt. 1. – P. 161-169.
46. Beach T.G., Adler C.H., Dugger B.N. et al. Submandibular gland biopsy for the diagnosis of Parkinson disease // J. Neuropathol. Exp. Neurol. – 2013. – Vol. 72. – P. 130-136.

47. Beach T.G., Adler C.H., Sue L.I. et al. Multi-organ distribution of phosphorylated α -synuclein histopathology in subjects with Lewy body disorders // *Acta Neuropathol.* – 2010. – Vol. 119. – P. 689-702.
48. Bédard A., Parent A. Evidence of newly generated neurons in the human olfactory bulb // *Brain Res. Dev. Brain Res.* – 2004. – Vol. 151. – № 1-2. – P. 159-168.
49. Bensafi M., Rouby C., Farget V. et al. Perceptual, affective, and cognitive judgements of odors pleasantness and handedness effects // *Brain Cogn.* – 2003. – Vol. 51. – P. 270-275.
50. Berendse H.W., Booij J., Francot C.M. et al. Subclinical dopaminergic dysfunction in asymptomatic Parkinson's disease patients' relatives with a decreased sense of smell // *Ann. Neurol.* – 2001. – Vol. 50. – P. 34-41.
51. Berendse H.W., Roos D.S., Raijmakers P., Doty R.L. Motor and non-motor correlates of olfactory dysfunction in Parkinson's disease // *J. Neurol. Sci.* – 2011. – Vol. 310. – P. 21-24.
52. Berg D., Godau J., Seppi K. et al. The PRIPS study: screening battery for subjects at risk for Parkinson's disease // *Eur. J. Neurol.* – 2013. – Vol. 20. – P. 102-108.
53. Berg D., Marek K., Ross G.W., Poewe W. Defining at-risk populations for Parkinson's disease: Lessons from ongoing studies // *Mov. Disord.* – 2012. – Vol. 27. – P.656-665.
54. Boesveldt S., Verbaan D. Extended testing across, not within, tasks raises diagnostic accuracy of smell testing in Parkinson's disease // *Mov. Disord.* – 2009. – Vol. 24. – P. 85-90.
55. Boesveldt S., Verbaan D., Knol D. et al. A Comparative Study of Odor Identification and Odor Discrimination Deficits in Parkinson Disease // *Mov. Disord.* – 2008. – Vol. 14. – P. 1984-1990.
56. Bohnen N.I., Müller M.L., Kotagal V. et al. Olfactory dysfunction, central cholinergic integrity and cognitive impairment in Parkinson's disease // *Brain.* – 2010. – Vol. 133. – Pt. 6. – P. 1747-1754.
57. Braak H., de Vos R.A., Bohl J., Del Tredici K. Gastric α -synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged

- for Parkinson's disease-related brain pathology // *Neurosci. Lett.* – 2006. – Vol. 396. – P. 67-72.
58. Braak H., Del Tredici K., Rub U., de Vos R.A.I. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease // *Neurobiol. Aging.* – 2003. – Vol. 24. – P. 197-211.
59. Breydo L., Wu J.W., Uversky V.N. α -synuclein misfolding and Parkinson's disease // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2012. – Vol. 1822. – P. 261-285.
60. Briner H.R., Simmen D. Smell diskettes as screening test of olfaction // *Rhinology.* – 1999. – Vol. 37. – P. 145-148.
61. Broussolle E., Thobois S. Genetics and environmental factors of Parkinson disease // *Rev. Neurol.* – 2002. – Vol. 158. – Suppl. 1. – S11-S23.
62. Buck L. Olfaction as combinable process / L. Buck, R. Axel // *Cell.*, 1991. — Vol. 65. – N 2. – 175-187.
63. Busenbark K. L., Huber S.J., Greer G. et al. Olfactory function in essential tremor // *Neurology.* – 1992. – Vol. 42. – P. 1631-1632.
64. Cain W.S., Schmidt R., Jallowayski A.A. Odor and chemesthesis from exposures to glutaraldehyde vapor // *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* – 2007. – Vol. 80. – №8. – P. 721-731.
65. Cardesin A., Alobid I., Benitez P. Barselona Smell Test-24 (BAST-24): validation and smell characteristics in the healthy Spanish population // *Rhinology.* – 2006. – Vol. 44. – P. 83-89.
66. Carpenter D.O. Effects of metals on the nervous system of humans and animals // *Int. J. Occup. Med. Environ. Health.* – 2001. – Vol. 14. – P. 209-218.
67. Castrillo J.I., Oliver S.G. (eds) *Systems Biology of Alzheimer's Disease.* – Humana Press. – 2016.
68. Chorfa A., Lazizzera C., Bétemps D. et al. A variety of pesticides trigger in vitro α -synuclein accumulation, a key event in Parkinson's disease // *Arch. Toxicol.* – 2014. – Oct 19 [Epub ahead of print].
69. Ciprandi G., Mora F., Cassano M. Visual analog scale (VAS) and nasal obstruction in persistent allergic rhinitis // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 2009. – Vol. 141. –

- P. 527-529.
70. Clostre F. Pathophysiology of ischemia: an overview // *Advances of Ginkgo Biloba Extract Research*. – 1994. – Vol. 3. – P. 9-17.
 71. Cole P, Havast T., 1986 *Rhinology*. 1986 Sep; 24(3):163-73.
 72. Dade L.A., Zattore R.J., Jones-Gotman M. Olfactory learning: convergent findings from lesion and brain imaging studies in humans // *Brain*. – 2002. – Vol. 125. – P. 86-101.
 73. Damm M., Vent J., Schmidt M. et al. Intranasal volume and olfactory function // *Chem. Senses*. – 2002. – Vol. 27. – № 9. – P. 831-839.
 74. Daum R.F., Sekinger B., Kobal G., Lang C.J. Olfactory testing with "sniffin' sticks" for clinical diagnosis of Parkinson disease // *Nervenarzt*. – 2000. – Vol. 71. – № 8. – P. 643-650.
 75. Deeb J., Findley L.J., Shah M. et al. Smell tests compared to dopamine transporter imaging in diagnosis of idiopathic Parkinson's disease; a pilot study // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. – 2006. – Vol. 77. – 127 (P014).
 76. Deems D.A., Doty R.L., Settle R.G. et al. Smell and taste disorders, a study of 750 patients from the University of Pennsylvania Smell and Taste Center // *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg*. – 1991. – Vol. 117. – № 5. – P. 519-528.
 77. Del Tredici K., Braak H. Idiopathic Parkinson's disease staging a synucleinopathy with a predictable pathoanatomy // P. Kahle, C. Hases (eds.) *Molecular mechanisms in Parkinson's Disease*. – Georgetown: Landes Bioscience. – 2004. – P. 1-32.
 78. Del Tredici K., Braak H. Lewy pathology and neurodegeneration in premotor Parkinson's disease // *Mov. Disord*. – 2012. – Vol. 27. – P. 597-607.
 79. Del Tredici K., Rub U., De Vos R.A. et al. Where does Parkinson disease pathology begin in the brain? // *J. Neuropathol. Exp. Neurol*. – 2002. – Vol. 61. – P. 413-426.
 80. Del Tredici K., Rub U., de Vos R.A. et al. Where does Parkinson disease pathology begin in the brain? // *J. Neuropathol. Exp. Neurol*. – 2002. – Vol. 61. – P. 413-426.
 81. Dickson D.W., Braak H., Duda J.E. et al. Neuropathological assessment of

- Parkinson's disease: refining the diagnostic criteria // *Lancet Neurol.* – 2009. – Vol. 8. – P. 1150–1157.
82. Diederich N.J., Pieri V., Hipp G. et al. Discriminative power of different nonmotor signs in early Parkinson's disease. A case-control study // *Mov. Disord.* – 2010. – Vol. 25. – P. 882-887.
 83. Doty R.L. *Neurology of olfaction.* – New York. – 2009.
 84. Doty R.L. Olfactory dysfunction in Parkinson disease // *Nat. Rev. Neurol.* – 2012. – Vol. 8. – P. 329-339.
 85. Doty R.L., Stern M.B., Pfeiffer C. et al. Bilateral olfactory dysfunction in early stage treated and untreated idiopathic Parkinson's disease // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 1992. – Vol. 55. – P. 138-142.
 86. Duda J.E. Olfactory system pathology as a model of Lewy neurodegenerative disease // *J. Neurol. Sci.* – 2010. – Vol. 289. – P. 49-54.
 87. Duda J.E., Shah U., Arnold S.E. et al. The expression of alpha-, beta- and gamma-synucleins in olfactory mucosa from patients with and without neurodegenerative diseases // *Exp. Neurol.* – 1999. – Vol. 160. – P. 515-522.
 88. Duff K., McCaffrey R.J., Solomon G.S. The Pocket Smell Test: successfully discriminating portable Alzheimer's dementia from vascular dementia and major depression // *J. Neuropsychiatry. Clin. Neurosci.* – 2002. – Vol. 14. – P. 197-201.
 89. Dzaman K., Rapiejko P., Szczygielski K. et al. Taste perception in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps treated with oral glucocorticosteroid therapy // *Otolaryngol. Pol.* – 2009. – Vol. 63. – № 3. – P. 236-241.
 90. Dzaman W.A., Dzaman K., Pleskacz A., Walkanis A. Taste and smell senses estimation in patients with nasal polyps // *Otolaryngol. Pol.* – 2007. – Vol. 61. – P. 831-837.
 91. Eibenstein A., Fioretti A.B., Lena C. et al. Modern psychophysical tests to assess olfactory function // *Neurol. Sci.* - 2005. – Vol. 26. – P. 147-155.
 92. El-Habashi N., El-Nahass S., Fukushi H. et al. Experimental intranasal infection of equine herpesvirus 9 (EHV-9) in suckling hamsters: kinetics of viral transmission and inflammation in the nasal cavity and brain // *J. Neurol.* – 2010. – Vol. 16. – P.

- 242-248.
93. Farbman A.I. Cell biology of Olfaction // Cambridge University Press. – 1992. – P. 12-16.
 94. Fekete R., Jankovic J. Revisiting the relationship between essential tremor and Parkinson's disease // *Mov. Disord.* – 2011. – Vol. 26. – P. 391-398.
 95. Firestone J.A., Smith-Weller T. et al. Pesticides and risk of Parkinson disease: a population-based case-control study // *Arch. Neurol.* – 2005. – Vol. 62. – № 1. – P. 91-95.
 96. Frank R.A., Dulay M.F., Gesteland R.C. Assessment of the Sniff Magnitude Test as a clinical test of olfactory function // *Physiol. Behav.* – 2003. – Vol. 78. – P. 195-204.
 97. Galvan A., Wichmann T. Pathophysiology of parkinsonism // *Clin. Neurophysiol.* – 2008. – Vol. 119. – P. 1459–1474.
 98. Gane S. What we do not know about olfaction. Part 1: from nostril to receptor // *Rhinology.* – 2010. – Vol. 48. – № 2. – P.131-138.
 99. Gilad Y., Man O., Paabo S., Lancet D. Human specific loss of olfactory receptor genes // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2003. – Vol. 100. – P.3324–3327.
 100. Gladysheva O.S., Troitskaya V.T. A chemical transport system from the nasal cavity to the brain in mice // *Adv. Biosci.* – 1994. – Vol. 93. – P. 185-189.
 101. Gorell J.M., Johnson C.C. et al. The risk of Parkinson's disease with exposure to pesticides, farming, well water, and rural living // *Neurology.* – 1998. – Vol. 50. – №5. – P. 1346-1350.
 102. Gudziol V., Hummel C., Negoias S. Lateralized differences in olfactory function // *Laryngoscope.* – 2007. – Vol. 117. – № 5. – P. 808-811.
 103. Haehner A., Hummel T., Hummel C. et al. Olfactory loss may be a first sign of idiopathic PD // *Mov. Disord.* – 2007. – Vol. 22. – P. 839-842.
 104. Hawkes C., Shah M., Findley L. Olfactory function in essential tremor: a deficit unrelated to disease duration or severity // *Neurology.* – 2003. – Vol. 61. – P. 871-872.

105. Hawkes C.H., Shephard B.C. Selective anosmia in Parkinson's disease // *Lancet*. – 1993. – Vol. 341. – P. 435-436.
106. Hawkes C.H., Tredici K.D., Braak H. A timeline for Parkinson's disease // *Parkinsonism Relat. Disord.* – 2010. – Vol. 16. – P. 79-84.
107. Heiselmann H.L., Rivlin R.S. Clinical measurement of taste and smell. New York. – 1986. – P.170-186.
108. Henkin R.I., Comiter H., Fedio P., O'Doherty D. Defects in taste and smell recognition following temporal lobectomy // *Trans. Am. Neurol. Assoc.* – 1977. – Vol. 102. – P. 146-150.
109. Herting B., Schutze S., Reichmann H. et al. A longitudinal study of olfactory function in patients with idiopathic Parkinson's disease // *J. Neurol.* – 2008. – Vol. 255. – P. 367-370.
110. Hideaki S., Kohshin W., Kioko H. et al. Use of thallium transport to visualize functional olfactory nerve regeneration in vivo // *Rhinology*. – 2009. – Vol. 47. – P. 460-464.
111. Hox V., Bobic S., Callebaut I. et al. Nasal obstruction and smell impairment in nasal polyp disease: correlation between objective and subjective parameters // *Rhinology*. – 2010. – Vol. 48. – P. 426-432.
112. Huismann E., Uylings H.B., Hoogland P.V. A 100% increase of dopaminergic cells in the olfactory bulb may explain hyposmia in Parkinson's disease // *Mov. Disord.* – 2004. – Vol. 19. – P. 687-692.
113. Hummel T., Kobal G., Gudziol H., Mackay-Sim A. Normative data for the "Sniffin`Sticks" including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: an upgrade based on a group of more than 3.000 subjects // *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2007. Vol. 264. P. 237-243.
114. Illarioshkin S.N., Bagieva G.Kh., Klyushnikov S.A. et al. Different phenotypes of Friedreich's ataxia within one 'pseudo-dominant' genealogy: relationships between trinucleotide (GAA) repeat lengths and clinical features // *Eur. J. Neurol.* 2000. – Vol. 7. – P. 535–540.
115. Illarioshkin S.N., Ivanova-Smolenskaya I.A., Markova E.D. et al. Molecular

- genetic analysis of essential tremor // Russian Journal of Genetics. – 2002. – T.38. №12. – C. 1447-1451.
116. Illarioshkin S.N., Markova E.D., Slominsky P.A. et al. The GTP cyclohydrolase I gene in Russian families with dopa-responsive dystonia // Arch. Neurol. – 1998. – Vol. 55. №6. – C. 789–792.
117. Illarioshkin S.N., Periquet M., Rawal N. et al. Mutation analysis of the parkin gene in Russian families with autosomal recessive juvenile parkinsonism // Mov. Disord. – 2003. – Vol. 18. – P. 914–919.
118. Illarioshkin S.N., Shadrina M.I., Slominsky P.A. et al. A common *leucine-rich repeat kinase 2* gene mutation in familial and sporadic Parkinson's disease in Russia // Eur. J. Neurol. – 2007. – Vol. 14. – P. 413–417.
119. Illarioshkin S.N., Tanaka H., Tsuji S. et al. Refined genetic location of the chromosome 2p-linked progressive muscular dystrophy gene // Genomics. – 1997. – T. 42. № 2. – C. 345-348.
120. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 2008. – Vol. 79. – P. 368-376.
121. Jellinger K.A. Neuropathology of sporadic Parkinson's disease: evaluation and changes of concepts // Mov. Disord. – 2012. – Vol. 27. – P. 8-30.
122. Jellinger K.A. Synuclein deposition and non-motor symptoms in Parkinson disease // J. Neurol. Sci. – 2011. – Vol. 310. – P. 107-111.
123. Jimenez-Jimenez F.J., Mateo D., Giménez-Roldán S. Exposure to well water and pesticides in Parkinson's disease: a case-control study in the Madrid area // Mov. Disord. – 1992. – Vol. 7. – P. 149-152.
124. Katotomichelakis M., Balatsouras D., Tripsianis G. et al. Normative values of olfactory function testing using the Sniffin' sticks // Laryngoscope. – 2007. – Vol. 117. – № 1. – P. 114-120.
125. Keros P. On the partical value of differences in the level of the lamina cribrosa of the athmoid // Laryngorhinootologie. – 1962. – Bd. 41. – S. 808–813.
126. Kim D.W., Kim J.W., Kim S.W., Leon S.Y. Postoperative olfactory results in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis according to wound healing status //

- Clin. Exp. Otorhinolaryngol. – 2013. – Vol. 6. – № 3. – 146-151.
127. Knecht M., Witt M., Abolmaali N. et al. The human vomeronasal organ // *Nervenarzt*. – 2003. – Vol. 10. – P. 858-862.
128. Kuan Y.F., Schoefield C.N. Ca-channel blockers and the electro-physiology of synaptic transmission of the guinea-pig olfactory cortex // *Eur. Pharmacol.* – 1986. – Vol. 130. – P. 273.
129. Landis B.N., Konnerth C.G., Hummel T. A study on the frequency of olfactory dysfunction // *Laryngoscope*. – 2004. – Vol. 114. – P. 1764-1769.
130. Landis B.N., Konnerth C.G., Hummel T. A study on the frequency of olfactory dysfunction // *Laryngoscope*. – 2004. – Vol. 114. – P. 1764-1769.]
131. Lee E.-Y., Eslinger P.J., Du G. et al. Olfactory-related cortical atrophy is associated with olfactory dysfunction in Parkinson's disease // *Mov. Disord.* – 2014. – Vol. 29. – № 9. – P. 1205-1208.
132. Lotsh J., Reichmann H., Hummel T. Different odor test contribute differently to the evaluation of olfactory loss // *Chem. Senses*. – 2008. – Vol. 33. – P. 17-21.
133. Louis E.D. Essential tremor: evolving clinicopathological concepts in an era of intensive post-mortem enquiry // *Lancet Neurol.* – 2010. – Vol. 9. – P. 613–622.
134. Louis E.D., Bromley S.M., Jurewicz E.C., Wather D. Olfactory dysfunction in essential tremor: a deficit unrelated to disease duration or severity // *Neurology*. – 2002. – Vol. 59. – P. 1631-1633.
135. Louis E.D., Frucht S.J. Prevalence of essential tremor in patients with Parkinson's disease vs. parkinson-plus syndromes // *Mov. Disord.* – 2007. – Vol. 22. – N.10. – P.1402–1407.
136. Louis E.D., Jurewicz E.C. Olfaction in essential tremor patients with and without isolated rest tremor // *Mov. Disord.* – 2003. – Vol. 18. – P. 1387-1389.
137. Marek K., Jennings D. Can we image premotor Parkinson disease? // *Neurology*. – 2009. – Vol. 72. – P. 21-26.
138. Marioni G., Ottaviano G., Staffieri A. et al. Nasal functional modifications after physical exercise: olfactory threshold and peak nasal inspiratory flow // *Rhinology*. – 2010. – Vol. 48. – P. 277-280.

139. Marioni G., Pavan G., Brugin E., Ermolao A. Nasal functional modifications after physical exercise: olfactory threshold and peak nasal inspiratory flow // *Rhinology*. – 2010. – Vol. 48. – P. 277-280.
140. Michell A.W., Lewis S.J.G., Foltynie T. et al. Biomarkers and Parkinson's disease // *Brain*. – 2004. – Vol. 127. – P. 1693–1705.
141. Monty-Bloch L., Grosser B.I. Effect of putative pheromones on the electrical activity of the human vomeronasal organ and olfactory epithelium // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* – 1991. – Vol. 39. – P. 573-582.
142. Moore D.J., West A.B., Dawson V.L., Dawson T.M. Molecular pathophysiology of Parkinson's disease // *Annu. Rev. Neurosci.* – 2005. – Vol. 28. – P. 57-87.
143. Mori N., Mook-Jung I. Aging mechanisms. – Springer. – 2015.
144. Mozell M.M., Hornung D.E. What should be controlled in studies of smell // Heiselman H.L., Rivlin R.S. (eds). *Clinical measurement of taste and smell*. – New York. – 1986. – P. 154-169.
145. Muller A., Reichmann H., Lifermore A., Hummel T. Olfactory function in idiopathic Parkinson's disease (IPD): results from cross-sectional studies in IPD patients and long-term follow-up of de-novo IPD patients // *J. Neural. Transm.* – 1976. – Vol. 38. – P. 277-301.
146. Nakashima T., Kidera K., Miyazaki J., Kuratomi Y. and Inokuchy A. Smell intensity monitoring using metal oxide semiconductor odor sensors during intravenous olfaction test. *Chemical Senses*, 2006, 31, 43-7.
147. Okuyama S. The first attempt at radioisotopic evaluation of the integrity of the nose brain barrier // *Life Sciences*. – 1997. – Vol. 60. – № 21. – P. 1881-1884.
148. Olanow C.W. Do prions cause Parkinson disease?: The evidence accumulates // *Ann. Neurol.* – 2014 - Vol. 75. – P. 331-333.
149. Olanow C.W., Prusiner S.B. Is Parkinson's disease a prion disorder? // *PNAS*. – 2009. – Vol. 106. – Vol. 31 – P.12571-12572.
150. Ondo W.G., Lai D. Olfaction testing in patients with tremordominant Parkinson's disease: is this a distinct condition? // *Mov. Disord.* – 2005. – Vol. 20. – P. 471-475.
151. Ottoson D., Shepherd GM. *Prog Brain Res.* 1967; 23:83-138. Experiments and

concepts in olfactory physiology.

152. Pastor P. Genetic heterogeneity in Parkinson disease: The meaning of GWAS and replication studies // *Neurology*. – 2012. – Vol. 79. – P. 619-620.
153. Pearse R.K.B., Hawkes C.H., Daniel S.E. The anterior olfactory nucleus in Parkinson`s disease // *Mov. Disord.* – 1995. – Vol. 10. – P. 283-287.
154. Periquet M., Lücking C.B., Vaughan J.R. et al. Origin of the mutations in the *parkin* gene in Europe: exon rearrangements are independent recurrent events, whereas point mutations may result from founder effects // *Am. J. Hum. Genet.* – 2001. – Vol. 68. – P. 617–626.
155. Poewe W. Non-motor symptoms in Parkinson`s disease // *Eur. J. Neurol.* – 2008. – Vol. 15. – Suppl. 1. – P. 14-20.
156. Ponsen M.M., Stoffers D., Booij J. et al. Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson`s disease // *Ann. Neurol.* – 2004. – Vol. 56. – P. 173-181.
157. Postuma R.B., Montplaisir J. Predicting Parkinson`s disease – why, when and how? // *Parkinsonism Relat. Disord.* – 2009. – V.15. – Suppl. 3. – P. 105-109.
158. Priyadarshi A., Khuder S.A., Schaub E.A., Priyadarshi S.S. Environmental risk factors and Parkinson`s disease: a metaanalysis // *Environ Res.* – 2001. – Vol. 86. – P. 122-127.
159. Quinn N.P., Rossor M.N., Marsden S.D. Olfactory threshold in Parkinson`s disease // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 1987. – Vol. 50. – P. 88-89.
160. Rachakonda V., Pan T.H., Le W.D. Biomarkers of neurodegenerative disorders: How good are they? // *Cell Res.* – 2004. – Vol. 14. – P. 349-360.
161. Rajput A.H., Voll A., Rajput M.L. et al. Course in Parkinson disease subtypes: A 39-year clinicopathologic study // *Neurology*. – 2009. – Vol. 73. – P. 206–212.
162. Rausch R., Serafetinides E.A., Crandall P.H. Olfactory memory in patients with anterior temporal lobectomy // *Cortex.* – 2000. – Vol. 13. – P. 445-452.
163. Resistance to respiratory airflow of the nasal passages: comparisons between different common methods of calculation.
164. Rodriguez-Oroz M.C., Jahanshahi M., Krack P. et al. Initial clinical manifestations of Parkinson`s disease: features and pathophysiological mechanisms // *Lancet*

- Neurol. – 2009. – Vol. 8. – P. 1128-1139.
165. Rombaux Ph., Mouraux A., Collet S. Usefulness and feasibility of psychophysical and electrophysiological olfactory testing in the rhinology clinic // *Rhinology*. – 2009. – Vol. 47. – P.28-35.
 166. Ross G.W., Petrovitch H., Abbott R.D. et al. Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease // *Ann. Neurol.* – 2008. – Vol. 63. – P. 167-173.
 167. Saiki S., Sato S., Hattori N. Molecular pathogenesis of Parkinson's disease: update // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. – 2012. – Vol. 83. – P. 430-436.
 168. Schiesling C., Kieper N., Seidel K., Kruger R. Familial Parkinson's disease – genetics, clinical phenotype and neuropathology in relation to the common sporadic form of the disease // *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* – 2008. – Vol. 34. – P. 255-271.
 169. Schiffman S.S., Moss J., Erickson R.P. Threshold for food odors in the elderly // *J. Exp. Aging. Res.* – 1976. – Vol. 2. – P. 389-398.
 170. Shaded J., Jankovic J. Exploring the relationship between essential tremor and Parkinson's disease // *Parkinsonism Relat. Disord.* – 2007. – Vol. 13. – P. 67–76.
 171. Shah M., Findley I., Muhammed H., Hawkes C. Olfaction is normal in essential tremor and can be used to distinguish it from Parkinson disease // *Clin. Neurophysiol.* – 2007. – Vol. 118. – e173.
 172. Sherer T.B., Betarbet R. Environment, mitochondria, and Parkinson's disease // *Neuroscientist*. – 2002. – Vol. 8. – P. 192-197.
 173. Siderowf A., Jennings D., Eberly S. et al. Impaired olfaction and other prodromal features in the Parkinson at-risk syndrome study // *Mov. Disord.* – 2012. – Vol. 27. – P. 406-412.
 174. Singleton A.B., Farrer M.J., Bonifati V. The genetics of Parkinson's disease: progress and therapeutic implications // *Mov. Disord.* – 2013. – Vol. 28. – P. 14-23.
 175. Slominsky P.A., Markova E.D., Shadrina M.I. et al. A common 3-bp deletion in the DYT1 gene in Russian families with early-onset torsion dystonia // *Human Mutation*. – 1999. – T. 14. № 3. – C. 269.

176. Sommer U., Hummel T., Cormann K. et al. Detection of presymptomatic Parkinson's disease: combining smell tests, transcranial sonography, and SPECT // *Mov. Disord.* – 2004. – Vol. 10. – P. 1196-1202.
177. Stephenson R., Houghton D., Sundararajan S. et al. Odor identification deficits are associated with increased risk of neuropsychiatric complications in patients with Parkinson's disease // *Mov. Disord.* 2010. – Vol. 25. – P. 2099-2104.
178. Stern M.B., Lang A., Poewe W. Toward a redefinition of Parkinson's disease // *Mov. Disord.* 2012. – Vol. 27. – P. 54-60.
179. Strauss E.L. Study on olfactory Acuity. *Annals of Otolaryngology.* 1970, v.79, N 1, p.95-104.
180. Sullivan S.L., Dryer L. Information processing in mammalian olfactory system // *J. Neurobiol.* – 1996. – Vol. 30. – № 1. – P. 20-36.
181. Tissing G., Bergmans P., Booij J. et al. Drug-naïve patients with Parkinson's disease in Hoehn and Yahr stages I and II show a bilateral decrease in striatal dopamine transporters as revealed by [¹²³I] β-CIT SPECT // *J. Neurol.* – 1998. – Vol. 245. – P. 14-20.
182. Tissingh G., Berendse H.W., Bergmans P. et al. Loss of olfaction in de novo and treated Parkinson's disease: possible implications for early diagnosis // *Mov. Disord.* – 2001. – Vol. 16. – P. 41-46.
183. Trinh K., Storm D.R. Vomeronasal organ detects odorants in absence of signaling through main olfactory epithelium // *Nat. Neurosci.* – 2003. – Vol. 6. – P. 519-525.
184. Uc E.Y., Tippin J., Chou K.L. et al. Non-motor symptoms in Parkinson's disease // *Eur. Neurol. Review.* – 2012. – Vol. 7. – P. 35-40.
185. Vodichka J., Pellant A., Chrobok V. Screening of olfactory function using odorized markers // *Rhinology.* – 2007. – Vol. 44. – P. 164-168.
186. Wang L., Hari C., Chen L. and Jacob T. A new non-invasive method for recording the electro-olfactogram using external electrodes. *Clinical Neurophysiology*, 2004, 115 (7), 1631-40.
187. Ward C.D., Hess W.A., Calne D.B. Olfactory impairment in Parkinson's disease // *Neurology.* – 1983. – Vol. 33. – P. 943-946.

188. West S.E., Doty R.L. Influence of epilepsy and temporal lobe resection on olfactory function // *Epilepsia*. – 1995. – Vol. 36. – P. 531-542.
189. Wirdefeldt K., Adami H.O., Cole P., Trichopoulos D., Mandel J. Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence // *Eur. J. Epidemiol.* – 2011. – Vol. 26. – Suppl. 1. – S1-S58.
190. Witt M., Gudziol V., Haehner A. et al. Nasal mucosa in patients with Parkinson`s disease // *Chem. Senses*. – 2006. – Vol. 31. – P. 479-493.
191. Zernecke R., Vollmer B., Albrecht J. Comparison of two different odorants in an olfactory detection threshold test of the Sniffin` Sticks // *Rhinology*. – 2010. – Vol. 48. – P. 368-373.
192. Zhao H., Wei Y., Miao X. Correlation between olfactory disorders and morphology of nasal cavity // *Lin. Chung. Er. Bi. Yan*. – 2007. – Vol. 21. – P.771-774.

Работы, опубликованные автором по теме диссертации:

193. 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.
194. 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.
195. 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.
196. 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.

197. Алексеева Н.С., Иллариошкин С.Н., Федотова Е.Ю., Пономарева Т.А. Значение оториноларинго неврологического метода обследования в диагностике аносмии. В сб.: VII Всероссийская научно-практическая конференция “Наука и практика в оториноларингологии”. М, 2008: 18-19.
198. Алексеева Н.С., Пономарева Т.А., Федотова Е.Ю., Иллариошкин С.Н. Значение оториноларинго неврологического обследования в выявлении обонятельных нарушений у пациентов с болезнью Паркинсона. В сб.: IX Всероссийского конгресса “Наука и практика в оториноларингологии”. М, 2010: 19-20.
199. 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.
200. 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.
201. Алексеева Н.С., Пономарева Т.А. Значение результатов Сниффин Стикс теста при нейродегенеративных заболеваниях. В сб.: Российская Ринология. 2013; №2: 38-39.
202. 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.