

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Лебедева Гая Валерьевна

**Разработка и внедрение в клиническую практику отечественного
ольфакторного теста**

3.1.3. Оториноларингология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Свистушкин Валерий Михайлович

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1. Современный взгляд на анатомию и физиологию обонятельного анализатора	13
1.2. Общие понятия и термины нарушений обоняния.....	16
1.3. Классификация и этиология нарушений обоняния.....	18
1.4. Методы диагностики обонятельной дисфункции	23
1.4.1. Субъективные методы диагностики расстройств обоняния	25
1.4.2. Психофизические тесты и их значение в выявлении ольфакторной патологии	31
1.4.3. Ортоназальные психофизические тесты	31
1.4.4. Ретроназальные психофизические тесты	39
1.4.5. Применение объективных методов исследования в диагностике ольфакторной патологии	41
1.5. Культурная адаптация и её значимость в диагностике обонятельной дисфункции	43
1.6. Подходы к диагностике обонятельной дисфункции в России.....	46
1.7. Заключение.....	52
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	54
2.1. Общий дизайн исследования.....	54
2.2. Исследование по оценке узнаваемости наименований запахов у населения Российской Федерации.....	54
2.3. Разработка Отечественного обонятельного теста и способа его применения	57
2.3.1. Разработка панелей для оценки пороговой и идентификационной способности обоняния	57
2.3.2. Методика применения Отечественного обонятельного теста	63

2.4. Валидация разработанного обонятельного теста на здоровых добровольцах	65
2.5. Клиническое исследование оценки возможностей использования разработанного теста в диагностике типовых форм нарушений обоняния	67
2.6. Методы статистической обработки данных	69
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ПО РАЗРАБОТКЕ ОТЕЧЕСТВЕННОГО ОЛЬФАКТОРНОГО ТЕСТА	71
3.1. Результаты кросс – секционного исследования по оценке узнаваемости наименований на территории Российской Федерации	71
3.2. Результаты валидации отечественного обонятельного теста на здоровых добровольцах	74
3.3. Результаты клинического исследования по оценке возможности использования отечественного обонятельного теста при типовых формах нарушения обоняния	78
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ	87
ВЫВОДЫ	98
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	99
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	100
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	101

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Нарушение обоняния – является одним из важнейших симптомов, в диагностике заболеваний из разных отраслей медицины (оториноларингология, неврология, психиатрия и др.) [9,83,93]. По данным согласительного документа по обонятельной дисфункции от 2023 года распространённость расстройств обонятельного анализатора составляет до 23% [104]. За последнее время количество пациентов с расстройствами обоняния значительно выросло, особенно после возникшей в 2019 году пандемии, ассоциированной с коронавирусной инфекцией (COVID – 19) [71].

Но в тоже время диагностике расстройств обоняния, зачастую, не придаётся особого значения, а наличие у пациента обонятельной дисфункции не воспринимается всерьёз. В клинической практике, пациенты не всегда самостоятельно предъявляют жалобы на изменение обоняния, а врач - не собирает тщательный анамнез и не проводит диагностику в достаточном объёме для выявления наличия у пациента данной проблемы [69].

Обоняние влияет на множество различных сфер повседневной деятельности человека, и его дисфункция способствует снижению качества жизни. Так, нарушение обонятельной функции приводит к снижению вкусового восприятия, уменьшению получения удовольствия от потребления пищи, что в конечном итоге приводит к потере аппетита (56%) и веса (20 – 36%) [28,39]. Обоняние также влияет на эмоциональный фон человека. При отсутствии восприятия множественной палитры существующих запахов в течение длительного времени, развивается тревожное состояние, апатия, склонность к депрессии [80]. В 61% случаев увеличивается риск возникновения жизнеугрожающих состояний: отсутствие распознавания запаха дыма, газа и огня. Пациенты с дисфункцией обоняния также не могут заниматься деятельностью, связанной с необходимостью чувствовать запахи – работать сомелье, поваром, дегустатором, парфюмером и другие [78].

Потеря обоняния также значительно влияет на социальную коммуникацию и половую функцию [36]. Исходя из результатов исследования Schäfer L. и соавт. по оценке уровня сексуального влечения после потери обоняния было отмечено его снижение у 29% пациентов [126].

Актуальность проблемы диагностики и лечения обоняния увеличивается с каждым годом. По данным электронной поисковой системы «PubMed» количество исследований по обонянию при запросе «olfactory» увеличилось с нескольких десятков в 1960 году (54 статьи) до нескольких тысяч в 2020 году (3730 статей). В научной электронной библиотеке «Elibrary» за тот же период времени количество исследований увеличилось с 6 статей до 2555. Исследования по разработке новых и удобных методов проводятся по всему миру, в том числе и в нашей стране.

Степень разработанности темы исследования

На данный момент существует множество различных способов диагностики обонятельных нарушений. К ним относятся субъективные (опросники - шкала ВАШ, Опросник Лайкерта, QOD, SNOT – 22 и др.; психофизические тесты – UPSIT, Sniffin'sticks test и др.) и объективные (электроэнцефалография, электроolfактография и др.) [96]. Несмотря на широкое разнообразие методов, многие из них имеют существенные ограничения для использования в широкой клинической практике, что основывается на следующих положениях.

В Согласительном документе от 2023 года по нарушениям обоняния было продемонстрировано, что опросники – не являются исчерпывающим методом для комплексной оценки обонятельной способности, и лучше их использовать в комбинации с психофизическими обонятельными тестами [104].

Проведение диагностики, с использованием объективных методов исследования обоняния затруднительно в ежедневной практике врача. Это связано с высокой длительностью их проведения (более 40 минут), с необходимостью

дополнительного обучения специалиста, приобретения дорогостоящего специального оборудования и др. [53,83].

«Золотым стандартом» исследования обоняния является использование психофизических тестов, которые применяются как для диагностики нарушений обоняния в оториноларингологии, неврологии, психиатрии [83,95,142], так и входят в стандарты оценки методов лечения в клинических испытаниях. Наиболее известными примерами таких методов являются University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT, США) и Sniffin' Sticks test (SST, Германия)[129,141]. Особенностью использования психофизических тестов является необходимость их культурной адаптации, прямое экстраполирование диагностических возможностей между странами, а также их отдельными регионами - нерелевантно и ведет к выраженной гипердиагностике ольфакторной патологии [44-46]. При проведении диагностики тестом, включающим в себя незнакомые для испытуемого запахи, выявляется наличие дисфункции обоняния у человека с нормой [48].

В России существуют собственные методы для диагностики ольфакторной дисфункции: опросник (адаптированная версия корейского опросника «olfactory questionnaire» (OQ) [8], психофизические тесты (Российская версия sniffin – стикс теста (PBSS) [7]; способ оценки порога обоняния у детей (Каркашадзе Г.А. и соавт., 2021) [15] и объективные методы (способ ольфактометрии (Морозова С.В. и др.,1997) [12], устройство для диагностики и реабилитации обонятельных нарушений (Колсанов А.В., Владимирова Т.Ю. и соавт., 2021;) [16] и др. Но не смотря на широкое разнообразие существующих методов отсутствует способ для диагностики пороговой и идентификационной способностей обоняния, который включает в себя запахи адаптированные к населению РФ.

Основываясь на вышеуказанных положениях, данная работа посвящена разработке отечественного теста для оценки обоняния, запахи которого адаптированы для населения нашей страны, его валидации и оценке возможностей его применения в клинической практике.

Цель и задачи исследования

Цель: разработать отечественный ольфакторный тест с оценкой возможности его применения для оптимизации диагностики обонятельных нарушений в клинической практике.

Задачи:

1. Провести исследование узнаваемости запахов населением в различных областях Российской Федерации.
2. Разработать отечественный ольфакторный тест, включающий оценку пороговой и идентификационной способности обоняния.
3. Валидировать методику ольфактометрии с применением разработанного теста на здоровых добровольцах.
4. Провести клиническое исследование по оценке возможностей использования разработанного теста в определении состояния обонятельной функции, включая диагностику типовых форм нарушений обоняния: острый риносинусит, полипозный риносинусит и постинфекционная дисфункция обоняния.

Научная новизна

1. Впервые проведено кросс – секционное исследование оценки узнаваемости запахов населением на территории, охватывающей большинство округов Российской Федерации.
2. Впервые разработан отечественный ольфакторный тест для оценки пороговой и идентификационной способностей обоняния, запахи которого адаптированы для населения Российской Федерации.
3. Впервые оптимизирована методика проведения ольфактометрии с применением визуальных изображений дескрипторов.
4. Впервые проведено клиническое исследование с использованием отечественного обонятельного теста у пациентов с различным состоянием

обоняния, включая типовые формы нарушения обоняния (острый риносинусит, полипозный риносинусит и постинфекционная дисфункция обоняния).

Теоретическая и практическая значимость работы

Разработанная в ходе исследования методика диагностики обонятельных нарушений с применением отечественного теста может быть использована в клинической практике при широком спектре нозологий, сопровождающихся ольфакторной дисфункцией.

Полученные результаты исследования могут служить достаточной научно – методологической основой для развития ряда новых научных фундаментальных и прикладных направлений: разработки медицинских изделий для проведения диагностики нарушений обоняния; создания новых методов диагностики обонятельных нарушений адаптированных для различных регионов; развития методов исследования и лечения нарушений обоняния за счет расширения панели одорантов; разработки одноразовых тестов для самоконтроля пациентами; оптимизации технологий обонятельного тренинга; развития научных направлений в области ольфактологии и персонализированного подхода в восстановлении обоняния.

Методология и методы исследования

Методология исследования выстроена на основании данных проведённого литературного обзора. Методы исследования соответствуют цели и поставленным задачам. В данной работе использовались теоретические, эмпирические и прикладные методы, на основании которых проведены эпидемиологическое и клиническое исследования.

Все полученные результаты были проанализированы с использованием современных методов статистической обработки и освещены в главах

диссертационной работы. На основании полученных данных сформулированы выводы и составлены практические рекомендации.

Личный вклад автора

Диссертант принимал непосредственное участие во всех этапах проведения исследования, в том числе самостоятельно проводил кросс – секционное исследование оценки узнаваемости запахов, клинические исследования при участии здоровых добровольцев и пациентов.

Автор лично проводил сбор материалов, его анализ и статистическую обработку данных. Основные положения результатов исследования доложены на российских конференциях и оформлены в виде публикаций.

Положения, выносимые на защиту

1. Оценка узнаваемости запахов является важным этапом разработки новых методов диагностики обонятельной дисфункции.

2. Набор одорантов в разработанном методе ольфактометрии соответствует в целом социокультурным особенностям населения Российской Федерации и релевантен диагностическим целям.

3. Методика ольфактометрии с использованием Отечественного теста для оценки пороговой и идентификационной способности обоняния обеспечивает эффективное выявление состояния обоняния, включая различные нарушения обонятельной функции.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения, отражённые в данном диссертационном исследовании, соответствуют формуле специальности 3.1.3. Оториноларингология.

Результаты научно – исследовательской работы соответствуют области исследования специальности - пунктам 1 (исследования по изучению этиологии, патогенеза и распространенности ЛОР - заболеваний (воспалительные процессы; травмы; инородные тела; врожденные пороки развития уха, носа и околоносовых пазух, глотки, гортани; фониа́трия и сурдология; профессиональные заболевания и новообразования ЛОР-органов; вестибулярные расстройства; реконструктивная и восстановительная хирургия ЛОР-органов; осложнения ЛОР-заболеваний) и 2 (разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики ЛОР-заболеваний).

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов обоснована на проведенном сборе и анализе существующей литературы по выбранной теме диссертационной работы, соответствием выбора методов для получения решений поставленных задач, выполнением всех этапов в соответствии с выбранной методологией и дальнейшей статистической обработкой данных с использованием современного обеспечения.

Материалы по результатам диссертационной работы доложены на VII Всероссийском форуме оториноларингологов с международным участием (Москва, 2023); научно-практической конференции, посвященной 85-летию кафедры оториноларингологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России (Москва, 2023); V Всероссийском конгрессе Национальной медицинской ассоциации оториноларингологов России (Сочи, 2023); 7-ом Российском конгрессе с международным участием «Физическая и реабилитационная медицина» (Москва, 2023); XIII Петербургском форуме оториноларингологов России (Санкт – Петербург, 2024); XXII Московской научно-практической конференции «Оториноларингология: традиции и современность» (Москва, 2024); XII Междисциплинарном конгрессе по заболеваниям органов головы и шеи (Москва, 2024); Всероссийской научно – практической конференции «Новые медицинские технологии в оториноларингологии. Прошлое. Настоящее. Будущее.» (Москва,

2024). Апробация диссертационной работы проведена на заседании кафедры болезней уха, горла и носа Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) (протокол № 15 от 27.01.2025 г.)

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 8 работ, в том числе 1 научная статья в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 2 статьи в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus, 1 иная публикация по результатам исследования, 4 публикации в сборниках материалов всероссийских научных конференций.

Внедрение результатов в практику

Материалы и методы исследования, основные научные положения и выводы исследования используются в научно – исследовательских работах кафедры болезней уха, горла и носа ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ России (Сеченовский университет). Методика исследования обоняния внедрена в клиническую работу клиники болезней уха, горла и носа, клинического центра УКБ № 1, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ России (Сеченовский университет).

Результаты исследования используются в образовательном процессе на кафедре болезней уха, горла и носа при изучении методов диагностики обонятельных нарушений для студентов, клинических ординаторов и аспирантов, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ России (Сеченовский университет).

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 117 страницах собственноручно написанного автором текста и состоит из введения, обзора литературы, трёх глав, включающих в себя материалы, методы и результаты исследования, заключения, выводов и практических рекомендаций. Данная работа иллюстрирована 6 таблицами и 21 рисунком. Список литературы включает в себя 155 источников, из которых 21 отечественный и 134 зарубежных авторов.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Современный взгляд на анатомию и физиологию обонятельного анализатора

Человек познаёт окружающий мир с помощью сенсорных систем. Сенсорные системы предназначены для восприятия, передачи и обработки различных поступающих извне сигналов. Одной из таких систем является – обонятельный анализатор. Среди других анализаторов (слуховой, зрительный и др.) он остаётся наименее изученным.

Возможно это обусловлено сложившимся ранее мнением, что обоняние не является достаточно содержательным источником информации для человека [36,113]. Однако в настоящее время множество исследований показали важность обонятельного анализатора в различных сферах повседневной жизни [22,142]. Кроме того нарушение обоняния является одним из признаков разных заболеваний, что также несет в себе высокую диагностическую ценность [91,94,135,138]. По данным литературного обзора авторов Lane G., Zhou G. at al. анатомия органа обоняния невероятно сложна и не смотря на длительное её изучение остается большое количество неизученных элементов [74].

Обонятельный анализатор включает в себя 3 отдела: периферический, проводниковый и центральный [153] (Рисунок 1). Сенсорная обработка информации, полученной от молекулы запаха, начинается с периферического отдела.

Периферический отдел – это область в полости носа, представленная слизистой оболочкой, которая покрывает часть носовой перегородки, верхнюю и среднюю носовые раковины [83]. Слизистую оболочку обонятельного анализатора отличает от других наличие в ней обонятельного эпителия. Обонятельный эпителий состоит из биполярных нейронов, базальных клеток, поддерживающих клеток, секреторных клеток боуменовых желёз и др. Секреторные клетки

боуменовых желёз синтезируют слизь, покрывающую обонятельный эпителий. Молекула запаха растворяясь в слизи взаимодействует с обонятельными нейронами [137]. Обонятельные нейроны - биполярные сенсорные клетки, которые включают в себя дендриты и аксоны. На конце дендрита находятся сенсорные реснички, утопленные в слизи, с которыми связывается молекула запаха [103]. Во время этого процесса происходит деполяризация нейрона и возникает потенциал действия [63]. Далее сигнал передаётся через проводниковый отдел в головной мозг [84].



Рисунок 1 – Анатомия обонятельного анализатора: периферический, проводящий и центральный отдел

Проводниковый отдел представлен обонятельным нервом, который состоит из нескольких периферических нервных волокон, а именно аксонов обонятельных нейронов [83]. Они пересекают решётчатую пластинку и образуют синапс с другими нейронами, в клубочках обонятельной луковицы. Это место обонятельного анализатора является уязвимым, в связи с тем, что в результате

травматического повреждения лобной или затылочной области, становится одной из частых причин расстройств обоняния [103].

Центральный отдел обонятельного анализатора остаётся самым перспективным для дальнейшего изучения, поскольку информации о его функциях в анализе запаха по – прежнему недостаточно [74]. На данный момент известно, что путь центрального отдела начинается в обонятельной луковице. Обонятельная луковица находится в специальных углублениях передней черепной ямки, дно которых образовано решётчатой пластинкой решётчатой кости [63]. Обонятельная луковица включает в себя 6 слоев различных нервных клеток и их волокон. В первом слое содержатся пучки обонятельного нерва. Второй слой – клубочковый, в котором расположены сферические образования (клубочки), предназначенные для синаптического переключения волокон обонятельного нерва на нейроны обонятельной луковицы. Но до сих пор отсутствует достаточное количество информации о том, что представляют из себя эти структуры, это затрудняет полноценное понимание их функций. Третий слой – наружный сетевидный (плексиформный), в котором расположены пучковые клетки и вторичные дендриты митральных клеток. В четвертом слое находятся тела митральных клеток. Они являются самыми крупными клетками и играют важную роль в передаче сигнала, поскольку посылают его в отдалённые области коры головного мозга. От митральной клетки отходит главный дендрит в клубочковый слой, вторичный дендрит в наружный сетевидный слой и аксон, который участвует в образовании обонятельного тракта. В пятом внутреннем сетевидном (плексиформном) и шестом слое содержатся самые многочисленные клетки обонятельной луковицы – гранулярные (зернистые) [84]. Стоит отметить, что открытыми остаются вопросы не только о строении и функциях обонятельной луковицы, но и возможности её нейрогенеза. Данные полученные о нейрогенезе обонятельной луковицы, а именно её клубочкового слоя - противоречивы. До сих пор остаётся неясным, влияет ли деградация клубочков на потерю обоняния или нет, что имеет принципиальное значение для клиницистов [74].

Отростки клеток, расположенных в слоях обонятельной луковицы, формируют обонятельный тракт, который располагается на орбитальной поверхности лобной доли [127]. Далее обонятельный тракт подразделяется на две обонятельные полоски: латеральную и медиальную. Латеральная обонятельная полоска проводит сигнал в латеральную обонятельную область или первичную обонятельную кору, к структурам которой относятся: переднее обонятельное ядро, грушевидная кора, миндалина, энториальная кора и др. Заключительной областью обработки сигнала является парагиппокампальная извилина. Медиальная обонятельная полоска идет в медиальную обонятельную область. Эта область включает в себя ядра промежуточного мозга – ядра перегородки. Волокна от этих ядер идут также в лимбическую систему противоположного полушария [61,83]. В связи с недостаточным количеством имеющихся данных по устройству анатомических структур центральной нервной системы и механизмам их обработки обонятельного стимула, диагностика, с использованием объективных методов затруднительна и чаще используется в рамках научных исследований.

Таким образом, несмотря на имеющиеся знания об обонятельном анализаторе, функция многих звеньев этой цепи остаётся недостаточно изученной. При ольфакторных нарушениях, диагностика и соответственно этиотропное лечение в большинстве случаев не представляются возможным. В клинической практике врач сталкивается чаще всего со следствием поражения структур обонятельного анализатора – жалобами на изменение обоняния, но в связи со сложностью устройства обонятельного анализатора выявить этиологический фактор не всегда представляется возможным.

1.2. Общие понятия и термины нарушений обоняния

Прежде чем, охарактеризовать любое нарушение обоняния, необходимо разобраться в терминологии, которая используется для оценки способностей обоняния. Всего можно выделить 3 способности: пороговая, способность различать запахи и идентификационная. Порог – это минимальная концентрация аромата,

которую может почувствовать человек. Дифференцировка или способность различать запахи, это когда человек отличает один запах от другого. Идентификация – это способность человека распознать аромат [57].

По данным Европейского согласительного документа от 2023 года расстройства обоняния можно разделить на две группы: количественные и качественные [104]. При количественных нарушениях обонятельную функцию оценивают по её характеристикам: порог (чувствительность к запахам); дифференцировка (различие запахов) и идентификация [96]. К терминам, описывающим данную группу нарушений, относят: нормосмию, гипосмию, гиперосмию и аносмию. Нормосмия – нормальная обонятельная способность, гипосмия – её снижение, гиперосмия – её повышение и аносмия – отсутствие. К количественным нарушениям обоняния также относится специфическая аносмия – неспособность улавливать выборочные запахи, при сохранённой чувствительности к большинству других [18].

При качественных нарушениях обоняния происходит искажение восприятия самого запаха. Они разделяются на две подгруппы: паросмия и фантосмия. В 2023 году, авторы Hernandez A.K., Landis B.N. и др., провели исследование по организации номенклатуры для характеристики нарушений обоняния. По результатам проведённых исследований несмотря на то, что термины «паросмия» и «фантосмия» давно используются в публикациях, по – прежнему возникает путаница в их значении. В публикациях можно встретить термины «дизосмия» и «паросмия» в одинаковом значении, а именно - количественная и качественная дисфункция обоняния. Аналогично термин «какосмия» использовался в значении терминов «паросмия» и «фантосмия» [98].

Фантосмия – это ощущение наличия запаха, при его отсутствии. В отношении этого термина употребляется понятие «обонятельная галлюцинация». В то время как паросмия – это искажение восприятия запаха, в присутствии раздражающего стимула [30]. К подтипам паросмии относится «эуосмия» — это искажение запаха, который воспринимается человеком как приятный. Термин «какосмия» обозначает – наличие неприятного запаха в полости носа. Причинами могут являться

однотогенный, бактериальный, грибковый синусит, озена и др. К качественным нарушениям обоняния также относят «обонятельную непереносимость». «Обонятельная непереносимость» - это обонятельная дисфункция, при которой пациент жалуется на гиперчувствительность к определённым запахам и непереносимость запахов, которые встречаются в повседневной жизни [18,30,104,140]. Все эти термины между собой объединяет понятие «дизосмия» — это качественные и количественные нарушения обоняния.

1.3. Классификация и этиология нарушений обоняния

Существует несколько классификаций расстройств обоняния. В одной из них расстройства обоняния подразделяют, исходя из анатомического расположения повреждения органа на кондуктивные, сенсоневральные и центральные. Кондуктивная дисфункция обоняния – это невозможность взаимодействия одоранта с обонятельным эпителием (структурные изменения в полости носа, обтурация полости носа полипами, аденоидными вегетациями и др.). Сенсоневральная – повреждение в области периферического или проводникового отдела обонятельного анализатора. Центральная – повреждение центрального отдела соответственно.

Но в связи с тем, что чаще всего в причине появления обонятельной дисфункции участвуют несколько механизмов, нарушения рекомендовано классифицировать по этиологическому признаку [97] (Рисунок 2).

Существует много различных причин, которые приводят к возникновению обонятельных нарушений. По этиологическому принципу их можно разделить на несколько групп: постинфекционная дисфункция обоняния (ассоциированная с коронавирусной инфекцией (COVID – 19) и не ассоциированная с COVID – 19; риносинусогенная дисфункция обоняния (при заболеваниях полости носа и околоносовых пазух); посттравматическая; идиопатическая (без выявленной причины) и прочие.

К прочим относятся: врождённая дисфункция обоняния (изолированная anosmia, синдром Кальмана и др); нарушение обоняния при неврологических заболеваниях (нейродегенеративные заболевания: болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера); при психиатрических заболеваниях (шизофрения, депрессия), при эндокринных заболеваниях (сахарный диабет, гипотиреоз и др); обонятельная дисфункция при воздействии токсинов, фармакологических препаратов, пресбиосмия (расстройство обоняния у пожилых людей); ятрогенная потеря обоняния (после хирургических вмешательств и т.д.) и др. [18,80,90]. К самым частым причинам относят заболевания носоглотки (30%) и инфекции верхних дыхательных путей (25 %) [119].



Рисунок 2 – Классификации расстройств обоняния

Основной причиной риносинусогенной дисфункции обоняния являются заболевания носа и околоносовых пазух. При этих заболеваниях сенсорный аппарат обонятельного анализатора чаще всего остаётся не повреждённым [19]. Вероятная причина нарушения обоняния – механическая обструкция в полости носа и наличие воспалительных изменений. Эти явления характерны для острого, подострого и хронического риносинусита, выраженного искривления перегородки носа, различных видов ринита (аллергический, вазомоторный и др.), новообразований полости носа и т.д. При хроническом риносинусите большую роль играет тип воспаления. Более выраженная форма нарушения обоняния наблюдается у пациентов, имеющих Т2 – воспаление с полипозным риносинуситом и атопической болезнью центрального отдела носа. При аллергическом рините снижение обоняния возникает реже, возможно это связано со степенью тяжести заболевания [54,104]. При риносинусогенных расстройствах изменения развиваются постепенно и имеют непостоянный характер. Эта группа обонятельных дисфункций чаще всего не относится к качественным нарушениям обоняния [18].

На втором месте по распространённости нарушение обонятельной функции возникает в связи с инфекцией верхних дыхательных путей – постинфекционная дисфункция обоняния. Она подразделяется на две большие группы: ассоциированная с коронавирусной инфекцией (COVID – 19) и неассоциированная [104].

Причиной неассоциированной дисфункции обоняния чаще всего являются различные группы вирусов. К одним из самых распространённых относится риновирус, наряду с ним находятся вирусы гриппа, парагриппа и Эпштейн – Барра [34]. На данный момент не все вирусы, влияющие на обонятельную функцию, были идентифицированы [66]. Механизм повреждения при этом типе нарушений может быть различным. По результатам проведённых ранее исследований некоторые вирусы вызывают нарушение организации обонятельного эпителия, что вследствие уменьшает в полости носа область, предназначенную для восприятия запаха. Вирусы могут повреждать не только периферический отдел обонятельного

анализатора, но и центральный, к примеру – обонятельную луковицу [34]. Пациенты при этом типе нарушений отмечают наличие качественных изменений обоняния – паросмию, которая практически не изменяется со течением времени [104].

В связи с пандемией, ассоциированной с коронавирусной инфекцией, а именно SARS-CoV-2 (COVID – 19), в 2020 году количество пациентов с нарушением обоняния значительно увеличилось. Оно также превышает число больных с нарушениями обоняния, вызванными другими вирусами такими, как риновирус, вирус гриппа и др., в связи с чем данный тип нарушений был выделен в отдельную группу [37]. У некоторых пациентов, расстройство обоняния было единственным симптомом проявления заболевания [62]. Для данного типа нарушений характерны количественные и качественные изменения. Среди количественных нарушений anosmia была выявлена чаще гипосмии. А качественные изменения проявлялись наличием паросмии, фантосмии [20,73].

Механизм возникновения дисфункции обоняния при коронавирусной инфекции остаётся недостаточно изученным, при этом к настоящему времени предложен ряд гипотез, объясняющих этиологию и патогенез данного состояния [38,40]. Среди них можно выделить два основных патогенетических направления. В одном из них происходит гибель поддерживающих клеток обонятельного эпителия, во втором – различные процессы иммунного ответа организма, влияют на нейроны обонятельного рецептора. В каждом из этих направлений рассматриваются звенья патогенеза, которые участвуют в повреждении. По данным литературного обзора Butowt R. и соавт. основными причинами повреждения поддерживающих клеток и обонятельных нейронов являются: снижение количества слизи, покрывающей обонятельный эпителий; отсутствие источника питания из – за повреждения sustentakuлярных клеток и клеток Боуменовой железы; уменьшение количества ресничек. На данный момент все перечисленные из этих гипотез обладают потенциалом для дальнейшего их изучения и могут участвовать в механизме возникновения обонятельной дисфункции [37]. В то же время нельзя сделать подобные выводы о гипотезах,

связанных с иммунными реакциями организма. Pozharskaya T. и соавт. в своем исследовании демонстрируют, что увеличение уровня цитокинов (интерферона γ) может способствовать потере обоняния, за счёт снижения экспрессии генов рецепторов восприятия запахов в обонятельных нейронах [106]. Zazhytska M., Kodra A. и соавт. подчеркивают участие в этом процессе сигнальных молекул, связанных с рецепторами запаха, таких как ADCY3, поскольку выявлено их снижение при инфицировании COVID – 19 [85]. Но несмотря на объективное наличие этих изменений, их роль в патогенезе вызывает сомнения, в связи с разницей во времени развития симптомов и присутствия перечисленных признаков, anosmia возникает раньше снижения экспрессии генов [37]. По данным учёных Gary J.B., Gallagher L. и др. полученных при изучении механизма паросмии не исключается поражение и центральной части обонятельного анализатора [111].

Дизосмия у таких пациентов начинается внезапно и длится в среднем от 7 до 21 – го дня [37]. По данным мета - анализа Tan V.K.J., Han R. и др. обоняние в большинстве случаев восстанавливается через 1 – 6 месяцев, но у 5,6 % отмечается наличие стойкой дисфункции [108]. Также не все пациенты самостоятельно предъявляют жалобы на наличие нарушений обоняния, что требует обязательного проведения дополнительных методов диагностики. Диагностика обонятельной функции часто проводится с использованием субъективных методов: опросников и психофизических тестов. Учёные Favero R., Hajrulla S. и др. провели исследование по оценке корреляции данных при исследовании обонятельной функции у пациентов опросником и тестом. По результатам проведённого исследования было отмечено, что более надёжным методом являются психофизический тест - Sniffin' Sticks test (SST, Германия). С его помощью была выявлена гипосмия у 45% пациентов [92].

В связи с тем, что этот тип расстройств обоняния возник не так давно, до сих пор не разработана универсальная тактика лечения. По данным систематического обзора O'Byrne L., Webster K.E., и др. от 2022 года учёные изучают применения множества различных методов: интраназальные глюкокортикостероиды, цинк,

витамин А, противовирусные средства (ремдесевир), обонятельная тренировка и др. В обзоре подчеркнута также и необходимость комплексного подхода в диагностике обонятельных нарушений, поскольку это требуется не только для выявления патологии, но и качественной оценки динамики лечения [67].

На основе всего вышесказанного можно сделать вывод, что существует множество разных причин, приводящих к дисфункции обоняния. Количество пациентов с дизосмией растёт, как и продолжают исследования по изучению устройства обонятельного анализатора и поиску новых методов лечения. В связи с этим увеличивается необходимость в разработке новых и усовершенствовании существующих методов диагностики обоняния.

1.4. Методы диагностики обонятельной дисфункции

На данный момент существует множество различных способов для диагностики обоняния. Первым этапом выявления дизосмии является классический подход обследования пациента. Он начинается с тщательного сбора жалоб и анамнеза заболевания. Во время сбора анамнеза отмечается время возникновения и длительность течения патологии, наличие улучшения или ухудшения обоняния во время заболевания (колебание обонятельной функции). Особое внимание следует уделить поиску провоцирующего фактора (травма носа, инфекционное заболевание; использование лекарственных препаратов и т.д.), связи с профессиональной деятельностью [154].

Следующим этапом следует провести тщательное обследование головы и шеи. В качестве осмотра ЛОР – органов рекомендовано использовать эндоскопическую назофаринголарингоскопию [116]. При проведении исследования полости носа используются эндоскопы 0 и 30 градусов, а также анемизирующие полость носа препараты для обеспечения обзора необходимых структур. Применение местных анестетиков стоит исключить, поскольку они могут повлиять на результаты при дальнейшем проведении тестирования [18].

В дополнение к эндоскопическому исследованию структур, у пациентов с хроническим риносинуситом можно использовать шкалу эндоскопической оценки обонятельной щели (Olfactory Cleft Endoscopy Scale – OCES). С помощью этой шкалы оценивается наличие полипов, выделений, корок, рубцов в полости носа и т.д. На основании полученных данных выставляются баллы от 0 до 20 и формируется вывод о степени тяжести заболевания. По результатам проведенных исследований Schlosser R.J., Smith T.L. и др. данные полученные с использованием шкалы коррелируют с психофизической оценкой обоняния [136]. При подозрении у пациента наличия сопутствующей патологии, необходима дополнительная консультация специалистов.

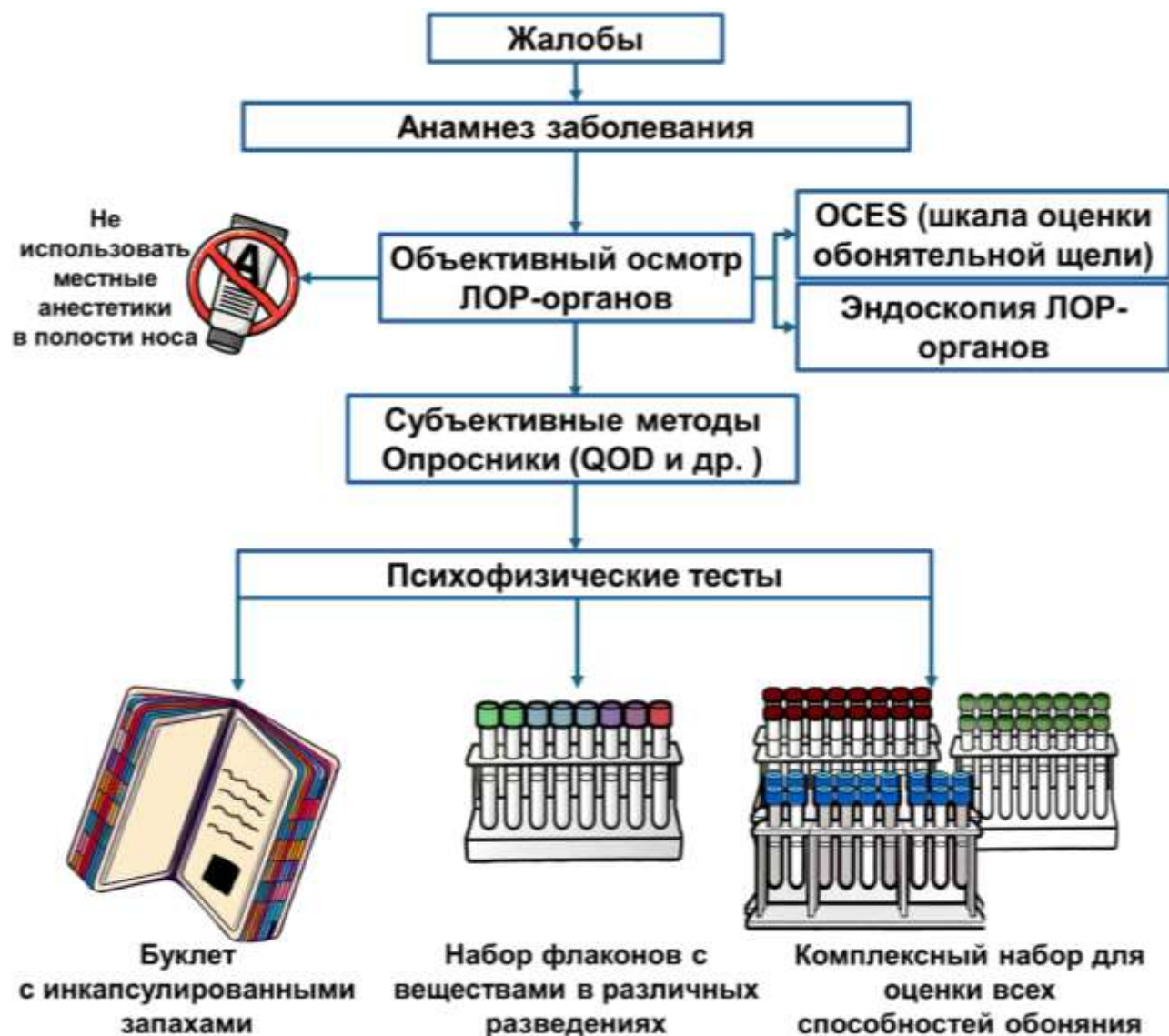


Рисунок 3 – Алгоритм диагностики обонятельной дисфункции

Далее необходимо оценить обонятельную функцию, с использованием специальных методов. Методы диагностики обоняния делятся на субъективные, психофизические и объективные.

1.4.1. Субъективные методы диагностики расстройств обоняния

К субъективным методам диагностики обоняния относятся опросники. По данным систематического обзора Han P., Su T. и соавт. существует множество опросников, использующихся как для выявления патологии ольфакторной функции, так и с целью оценки влияния обоняния на качество жизни, взаимосвязи аромата и воспоминаний, оценки узнаваемости человеком аромата и др. По данным обзора 6 опросников предназначены для выявления обонятельной дисфункции [26].

Виды опросников могут быть разделены по виду оценки обонятельной способности: качественной и количественной. Одним из первых опросников, учитывающих качественную оценку обоняния и оценку влияния нарушений обоняния на привычный образ жизни человека предложен Frasnelli J. и Hummel T. в Германии в 2004 году: опросник обонятельных расстройств (Questionnaire of olfactory disorders, QOD). Данный опросник включает в себя 52 утверждения, которые делятся на три категории: позитивные; негативные и так называемая «шкала лжи». Каждому утверждению испытуемый присваивает балл: 2 – полностью согласен; 1 – частично согласен; 0 – не согласен. Степень влияния нарушений обоняния оценивается по сумме полученных баллов, соответственно, чем выше балл – тем сильнее степень. Негативные утверждения предназначены для анализа влияния расстройств обоняния на образ жизни. С помощью позитивных утверждений оценивается насколько испытуемый хорошо с ними справляется, с психологической точки зрения. В данном опроснике также используется - «Шкала лжи» или шкала социальной желательности основана на личностном опроснике Ганса Айзенка. На основании этих утверждений проводится анализ достоверности

полученных ответов [59]. Данный опросник переведён на другие языки и применяется во многих странах мира (Бразилия, Китай, Польша и др.) [87,115,149]. Но несмотря на распространённость его применения опросник имеет ряд ограничений, ведущим из которых является длительность проведения [114]. В связи с этим была создана краткая версия этого опросника – QOD – NS (Questionnaire of olfactory disorders – negative statements). Он включает в себя 17 негативных утверждений из оригинальной версии. Yuan F., Wu D. и соавт. провели исследование по оценке прогностической значимости этого опросника у 70 пациентов с хроническим риносинуситом. Оценка обоняния проводилась разными методами, в том числе и с помощью Sniffin'sticks test. Исходя из полученных данных результаты при исследовании обоняния, с помощью QOD – NS и SST обладали высокой корреляционной связью $r = -0,755$ при $p < 0,001$, что позволяет сделать вывод о том, что данный опросник является хорошим скрининговым методом для выявления обонятельной дисфункции [155]. Владимирова Т.Ю., Чаплыгин С.С. и соавт. провели культурную адаптацию опросника QOD – NS для населения Российской Федерации, что обеспечивает применение данного способа в качестве метода субъективной диагностики у жителей нашей страны [17].

Общеклинический опросник оценки запаха и вкуса (Multi-Clinic Smell and Taste Questionnaire – MCSTQ) был создан в США и адаптирован для Скандинавских стран (MCSTQ-Sc). Он включает в себя 3 группы различных вопросов. С помощью первой группы вопросов проводится оценка анамнеза и истории заболевания. Ко второй группе относятся вопросы для анализа изменённой чувствительности обоняния, фантосмии, паросмии. В третьем блоке находятся вопросы о влиянии обоняния на качество жизни пациента. Несмотря на то, что опросник включает в себя много вопросов, выявляющих причины и наличие качественных нарушений обоняния на данный момент не получено данных о его достоверности [25,26].

Учёными Pusswald G., Auff E. и соавт. в 2012 году (Австрия) разработан опросник для самооценки ольфакторной функции и его влияния на качество жизни - The assessment of self-reported olfactory functioning and olfactionrelated quality of life

(ASOF). ASOF включает в себя 12 утверждений для оценки обонятельной способности, в особенности специфических изменений восприятия запахов, и влияние расстройств обоняния на качество жизни пациента. Время проведения исследования составляет около 5 минут. Но не смотря на подтверждённую надёжность и достоверность опросника, он так и не получил широкую популярность применения в клинической практике [26,110]. В своём исследовании авторы подчеркивали важность использования комплексной оценки обонятельной функции, с использованием опросников и психометрических тестов.

Ряд опросников разработан для оценки количественной ольфакторной функции. Zou L., Linden L. и др. в 2020 году (Китай) разработали мини – опросник для самооценки обоняния - Self-Reported Mini Olfactory Questionnaire (Self-MOQ). Данный опросник включает в себя 5 утверждений. Задача испытуемого согласиться или не согласиться с утверждением, ответив да или нет. Учёными была проведена конвергентная валидизация полученного опросника с визуально – аналоговой шкалой (ВАШ) и психофизическим обонятельным тестом Sniffin'sticks test. По результатам проведенных исследований Self-MOQ показал более высокую эффективность в выявлении количественной дисфункции обоняния чем ВАШ. При оценке корреляционной связи между Self-MOQ и Sniffin'sticks test были получены следующие данные: пороговая способность ($r=-0.525$); способность дифференцировать ($r=-0.521$); идентификационная способность ($r=-0.597$), при $p < 0,001$. В следствии чего был сделан вывод о возможности применения данного метода для выявления количественных нарушений обоняния, в дополнение к использованию психофизических тестов [124].

К опросникам, оценивающим количественную способность обоняния, также относится – Шкала оценки гипосмии (Hyposmia Rating Scale - HRS). К её разработке в 2011 году приступили Millar Verneti и соавт. для диагностики нарушений обоняния у пациентов с Болезнью Паркинсона. Это было обусловлено тем, что проведение исследования, с использованием психофизического теста отнимало много времени и не всегда доступно для врача невролога. Шкала состоит из 6 утверждений, которые надо сопоставить с одним из пяти предложенных вариантов

ответа. Каждому ответу присваивается балл от 0 до 4, в конечном итоге все баллы суммируются. При сумме баллов равной меньше 22, у пациента подтверждается наличие обонятельной дисфункции. Также была проведена оценка корреляционной связи между полученной шкалой и Sniffin'sticks test. По результатам проведенного исследования HRS обладала значимой корреляционной связью: пороговая способность ($r = 0,53$), способность дифференцировать ($r = 0,60$), способность идентифицировать ($r = 0,57$) при $p < 0,001$. Эти данные подтверждают возможность использования этой шкалы для оценки обонятельной дисфункции. На основе всего вышесказанного можно сделать вывод о том, что HRS может считаться эффективным инструментом для выявления количественных нарушений обоняния [88,146].

Еще один опросник в 2003 году создали учёные из Японии Takebayashi H., Tsuzuki K. и соавт. - анкета для самооценки обоняния (Self-administered odor questionnaire - SAOQ). Она включает в себя 20 вопросов, связанных с разными запахами. Учёными был проведено клиническое исследование с участием 539 пациентов с нарушением обоняния по поиску корреляционных связей с визуальной – аналоговой шкалой (ВАШ) и Т&Т ольфактометром (Toyota and Takagi olfactometer). По результатам проведённого исследования средний балл SAOQ (20,4%) до лечения имел статистически значимую взаимосвязь с ВАШ (16,5%) и Т&Т ольфактометром (5,0). Аналогичные результаты получены и после проведённого лечения, что подтверждает возможность использования анкеты для выявления дисфункций обоняния [26,42]. Существенным ограничением его применения является наличие в вопросах запахов, которые неузнаваемы для жителей других стран [2].

В Республике Корея в 2021 году учёными Alobid I., Calvo-Henríquez C. и соавт. создали и валидировали собственный опросник для оценки расстройств обоняния, адаптированный к населению страны - Olfactory questionnaire (OD) Он включает в себя 11 вопросов. Испытуемому требуется оценить запах, основываясь на 5 предложенных вариантах ответов: от «я всегда чувствую запах» до «я никогда не чувствую запах». Полученные в исследовании результаты коррелировали с

психофизическими тестами на оценку пороговой способности обоняния (butanol threshold test - BTT) и Китайским тестом для оценки идентификации запахов (Chinese Smell Identification Test - CSIT), что позволяет сделать вывод о возможности использования данного опросника в выявлении расстройств обоняния. Авторы исследования также отмечают, что ограничениями применения опросников, как метода диагностики, является сложность исключить недостоверные ответы пациентов, симулирующих заболевание [147]. Стоит отметить и наличие в опроснике запахов, свойственных для населения Кореи, в связи с чем для применения в других странах необходима его культурная адаптация.

По мимо опросников, предназначенных для оценки именно обонятельной функции, существуют и другие анкеты, которые можно использовать для выявления нарушений обоняния. Одним из самых распространённых и популярных является тест для оценки исхода болезней полости носа и околоносовых пазух - The Sino-Nasal Outcome Test-22 (SNOT-22). Этот тест прост и удобен в применении, обладает высокой надежностью и используется преимущественно для оценки результатов лечения и качества жизни у пациентов с хроническим риносинуситом [105]. Основой для создания ответов на вопросы из этого теста является шкала Лайкерта. Шкала Лайкерта – это метод, при котором оценивается степень согласия или несогласия пациента с утверждением. Обычно включает в себя от 3-х до 7 – ми вариантов ответа [76]. В SNOT-22 таким образом оцениваются: симптомы, связанные с заболеваниями носа и околоносовых пазух, качество сна, эмоциональное состояние и наличие черепно – лицевого дискомфорта. Всего тест содержит 22 пункта, каждому из которых испытуемому необходимо присвоить балл от 0 до 5, где 0 – не беспокоит, 5 – крайне сильно беспокоит. В конечном итоге все полученные баллы суммируются, чем выше полученный балл, тем хуже качество жизни пациента. Один из пунктов оценивает наличие у пациентов нарушение обоняния и вкуса [128]. Учёные Liu D.T., Phillips K.M. и соавт. поставили под сомнение необходимость оценивать эти два показателя одновременно, поскольку этот пункт обладает низкими психометрическими

параметрами при оценке качества жизни. В тоже время при проверке гипотезы оценивать их по отдельности, было отмечено, что при оценке только обонятельной функции, диапазон пороговых значений изменился и составил от -0,580 до 2,046, в то время как при комплексной оценке обоняния и вкуса - от -0,191 до 2,437. Это позволяет сделать вывод о том, что при оценке обоняния и вкуса по отдельности появляется возможность выявить пациентов с меньшей степенью заболевания, что повышает чувствительность опросника [47].

С целью диагностики обонятельных нарушений также можно использовать визуально – аналоговую шкалу (ВАШ). Шкала является стандартным методом субъективной оценки различных показателей состояния пациента. Так, данный подход наиболее часто применяется при оценке интенсивности боли, одышки, кашля и др. [33,68,75]. Обычно ВАШ представляет собой линейку от 0 до 100 мм, где на одном конце - норма, а на другом максимальная степень выраженности симптома. В исследовании учёных Alobid I., Calvo-Henríquez C. и соавт. по оценке обоняния у пациентов с хроническим риносинуситом шкала была валидирована для оценки обонятельной функции. По полученным данным была выявлена высокая корреляционная связь $r=-0.79$, при $p < 0.001$ между результатами при диагностике ВАШ и психофизическим тестом Barcelona Smell Test (BAST 24). Это позволяет сделать вывод о возможности применения данной шкалы для выявления нарушений обоняния [150].

Таким образом, субъективные методы диагностики имеют ряд преимуществ для их использования в клинической практике. Опрос может проводиться как врачом, без специального обучения, так и пациентом самостоятельно. Данные методы значительно сокращают время проведения исследования, просты и удобны в применении, что позволяет быстро выявить наличие проблемы. Но несмотря на перечисленные достоинства они имеют и ряд ограничений. Необходимость проведения культурной адаптации перед использованием, поскольку из – за наличия в вопросах наименований незнакомых запахов возможно выявление патологии у человека с нормальной способностью обоняния [8]. Важную роль играет самооценка и восприятие своего состояния испытуемым потому, что

некоторые пациенты могут не ощущать наличие у себя обонятельной дисфункции, что влияет на результат опроса. В связи с этим рекомендуется использовать дополнительные, более объективные методы диагностики нарушений обоняния, одними из которых являются психофизические тесты [104].

1.4.2. Психофизические тесты и их значение в выявлении ольфакторной патологии

Запах попадает к периферической области обонятельного анализатора по двум путям: ортоназальному и ретроназальному. При ортоназальном пути запах попадает из окружающей среды через ноздри в полость носа. При ретроназальном пути запах стимулирует обонятельные рецепторы, попадая через рот в область ротоглотки и носоглотки [57]. В связи с этим психофизические тесты можно разделить на ортоназальные и ретроназальные [104]. Данные методы диагностики предназначены для оценки одной или нескольких способностей обоняния. Диагностика с использованием психофизического теста заключается в предъявлении пациенту обонятельного стимула по одному из путей и выполнению определенных заданий, по результатам которых оценивается функция обонятельного анализатора [57].

1.4.3. Ортоназальные психофизические тесты

Среди психофизических тестов можно выделить 2 группы: пороговые и надпороговые. При пороговых тестах пациенту необходимо уловить минимальный пороговые концентрации аромата, в то же время не требуется их идентифицировать. Обычно исследование проводится в сравнении с пустым раздражителем. В то время как надпороговые тесты оценивают способность

дифференцировать и идентифицировать аромат. С этой целью они содержат в себе надпороговые концентрации.

По данным Европейского согласительного документа по обонятельной дисфункции от 2023 года существует множество различных ортоназальных психофизических тестов. Одни из них оценивают только одну способность обоняния, а другие несколько.

К первой группе тестов относятся методы, обладающие наиболее исчерпывающей диагностической ценностью [104]. К ним относится один из самых популярных среди зарубежных стран - University of Pennsylvania smell identification test (UPSIT), данный тест был разработан в 1984 году, учёными Doty R.L., Shaman P. и соавт. [141]. Тест представляет собой набор буклетов, каждая страница которого содержит инкапсулированный аромат и предложенные к нему варианты ответов. Всего в тесте 4 буклета, в каждом из которых 10 запахов. Пациенту необходимо послушав аромат сопоставить его с вариантом ответа из 4 – х предложенных. Результаты оцениваются по сумме полученных баллов [83]. Основным ограничением теста является то, что он оценивает только одну способность обоняния – идентификационную.

В связи с этим появилась потребность в создании тестов более широкого спектра диагностики, а именно оценивающих несколько функций. В Японии учеными Takagi S.F. и соавт. был создан первый стандартизированный ольфактометр - Toyota and Takagi olfactometer (T&T olfactometer) [130]. Он включает в себя 5 ароматов: β -фенилэтиловый спирт, метилциклопентенолон, изовалериановую кислоту, γ -ундекалактон и скатол. С помощью данного теста оценивается 2 обонятельных способности: пороговая и идентификационная. Для проведения диагностики каждый запах представлен в 7 или 8 разведениях. Оценка обоняния проводится, с использованием специальной шкалы от -2 до 5, за исключением шкалы для метилциклопентенолона от -2 до 4 [109]. При этом результаты по оценке обнаружения и распознавания аромата заносятся в специальную таблицу для получения ольфактограммы. Методика исследования состоит в том, что сначала в таблице фиксируется концентрация, на которой

пациент обнаружил аромат, далее фиксируется концентрация, на которой он был распознан. При этом изначально пациенту необходимо было описать запах самостоятельно. Но в связи с тем, что это было затруднительно для большинства испытуемых была создана специальная карточка с расшифровкой характера к каждому запаху (изовалериановая кислота – запах пота, запах давно поношенных носков, запах гнили). При нормальной способности обоняния порог распознавания равен 1 и более низким значениям [43]. Диагностика с использованием этого метода имеет ряд ограничений. Во – первых характер некоторых запахов изменяется при увеличении концентрации, к ним относится скатол (низкие концентрации – жасмин, высокие – запах овощных отходов). А во – вторых в связи с культурными и личностными особенностями пациента запахи могут восприниматься по – разному [55].

Учёные Cain W.S., Goodspeed R.B из штата Коннектикут (США) разработали ещё один метод для оценки порога и идентификации - Connecticut Chemosensory Clinical Research Center (CCCRC). Тест состоит из двух этапов. На первом этапе проводится диагностика пороговой способности с использованием вещества п-бутанол в различных разведениях. При этом диагностика проводится для каждой ноздри по отдельности. Оценка проводится до тех пор, пока пациент не почувствует четыре разведения подряд. На втором этапе оценивается идентификация с использованием 7 запахов, распространённых в повседневной жизни жителей штата. Задача пациента послушав запах, выбрать правильный ответ из списка с 20-ю предложенными наименованиями [56]. Результаты оцениваются по среднему арифметическому баллу между пороговой и идентификационной способностью обоняния (6 – 7 баллов – нормосмия; 0-1,75 – аносмия) для каждой стороны полости носа [123]. В связи с тем, что ароматы и ответы могут быть не знакомы испытуемому определенной страны перед применением данного метода также необходимо проведение культурной адаптации [148].

Самым знаменитый и широко используемый во всем мире ортоназальный тест изобрели Hummel T., Sekinger B. и соавт. в 1997 году – Sniffin' sticks test [129]. С помощью этого теста можно оценить сразу 3 способности обоняния: порог (Т),

дифференцировку(D) и идентификацию(I). Он представляет собой набор маркеров, в каждом из которых содержатся различные отдушки. Первый этап предназначен для оценки порога и содержит вещество n-бутанол в различных разведениях. Диагностика проводится с использованием определенной методики. Пациенту предлагается в определенном порядке слушать запах триплетов. Триплет – это набор из 3 – х маркеров, в одном из которых – пахучее вещество (в данном случае n-бутанол), остальные – пустые. В первом триплете содержится максимальная концентрация вещества, в последнем – минимальная. Всего таких триплетов – 16 штук. Пациенту закрывают глаза и предлагают послушать все маркеры из триплета по очереди, после чего необходимо определить в каком из них находится пахучее вещество. Маркеры каждого триплета пациент слушает два раза, второй – контрольный. Диагностика начинается с первого триплета с наибольшей концентрацией вещества, чтобы пациенту было понятно на какой запах ориентироваться. Далее пациенту предлагают послушать триплеты, начиная с наименьшей концентрации № 16 в следующем порядке №16,14,12,10 – до того момента пока пациент не определит запах в триплете дважды. Как только запах был определён два раза, исследователь переходит к триплету с меньшей концентрацией. Если запах снова определен верно, пациенту продолжают предлагать триплеты с еще меньшей концентрацией вещества, до того момента пока не будет совершена хотя бы одна ошибка. В случае ошибки пациенту снова предлагают послушать триплет с большей концентрацией вещества и предлагают триплеты с еще большей концентрацией пока пациент не определит запах дважды. Как только запах определен, диагностика снова идет в сторону с меньшей концентрацией. Это метод был обозначен – лестничным. А переход в одну из сторон с большей или меньшей концентрацией в случае ошибки – поворот. Всего необходимо совершить 7 таких поворотов. В конечном итоге подсчитывается средний арифметический балл 4 – х последних поворотов.

Следующим этапом определяется способность дифференцировать запахи. Для этой цели также используется 16 триплетов, только теперь в двух маркерах –

одинаковые запахи, в третьем – другой. Задача пациента найти отличающийся запах.

На заключительном этапе проводится оценка способности идентифицировать аромат. Всего используется 16 маркеров, в каждом из которых содержится запах. Задача пациента послушав аромат, идентифицировать его и выбрать правильный вариант ответа из 4-х предложенных [143]. В конечном итоге все полученные баллы за три этапа суммируются и получают специальный индекс – TDI. Обоняние оценивается в зависимости от его величины: $TDI > 41,5$ гиперсомия; $TDI (41.25 - 30.75)$ – нормосмия; $TDI (30.5 - 16.25)$ – гипосмия; $TDI < 16.25$ – аносмия.

Несмотря на то, что данный метод обладает высокой надежностью и достоверностью, он имеет и ряд ограничений. Вновь возникает необходимость культурной адаптации теста для использования в других странах, в связи с наличием запахов и вариантов ответа, возможно незнакомых пациенту [2]. А также в связи с наличием трёх этапов, увеличилось и время проведения диагностики. Так как оно составляет около 30 – 40 минут, это затрудняет применение данного теста в ежедневной клинической практике.

В настоящее время можно выделить относительно новую группу обонятельных тестов, которую можно охарактеризовать как скриннинговая.

Сокращённая версия была разработана для теста UPSIT. Время на проведение оригинального теста составляет 10 – 15 минут [141] и в сокращенном варианте Cross-Cultural Smell Identification Test (CC-SIT) уменьшено до 5 минут. Тест содержит в себе 12 ароматов, что составляет около 30% от оригинальной версии. Несмотря на ведущее преимущество в скорости оценки обонятельной функции этот тест имеет ряд ограничений. Во-первых, он менее чувствителен к незначительным изменениям обонятельной функции. Во – вторых из – за уменьшения количества позиций исключена и возможность теста выявить ответы, симулированные пациентом. Таким образом данный тест является оптимальным методом ольфактометрии в условиях ограничения времени и необходимости

высокой скорости диагностики [52]. Другое название данного теста - Brief Smell Identification Test (B-SIT) [112].

Разработаны еще более сокращённые версии теста, включающие 8 и 4 компонента - Pocket Smell Test (PST), а также 3-х компонентный quick smell identification test (Q-SIT) [121,133]. Q-SIT представляет собой карточку с инкапсулированными запахами: шоколад, банан, дым. Задача пациента идентифицировать аромат и сопоставить его с подходящим вариантом ответа из 5 – ти предложенных. В связи, с тем, что тест одноразовый, он был удобен для оценки обоняния у пациентов во время пандемии COVID-19, поскольку снижал риск передачи инфекции. Еще одним преимуществом данного теста является время необходимое для проведения диагностики (1 минута). Но не смотря на быстроту проведения диагностики и другие преимущества у 30,2 % пациентов не было выявлено признаков ольфакторной дисфункции при наличии жалоб, что требует применение дополнительных способов оценки обонятельного анализатора [121].

Учёными Joseph T., Auger S.D. и соавт. был проведён анализ эффективности сокращённых версий UPSIT. По результатам проведённого исследования была отмечена необходимость в культурной адаптации тестов перед использованием. Также при оценке обоняния у пациентов с болезнью Паркинсона было выявлено, что есть группа запахов, которая чаще пропадает у таких пациентов и сокращенные тесты могут быть более эффективными для выявления обонятельных нарушений. PST из 4 – х компонентов чаще используется в качестве скрининговой версии, в случае неузнаваемости 1 и более запахов, рекомендовано пройти полную версию UPSIT. Опираясь на данные исследования, был сделан вывод о том, что сокращённые версии UPSIT не являются заменой полного оригинального варианта [122].

Несмотря на то, что Sniffin' sticks test является безусловно самым исчерпывающим по диагностической ценности тестом, проведение диагностики с использованием всех 3-х этапов занимает длительное количество времени. В связи с этим были созданы его сокращённые версии, включающие в себя 12 (SST-12) [152], 5 и 3(Q-sticks) запаха из этапа оценки идентификационной способности

обоняния. Диагностика осуществляется по принципу подсчета количества правильных ответов, в соответствии с алгоритмом для оценки идентификационной способности обоняния оригинальной версии SST [104]. Исходя из данных результатов исследования Schepens E.J.A. и соавт. по оценке обоняния, с помощью SST -12 у пациентов с COVID – 19, ольфакторная дисфункция была выявлена у 93,4%. Вышеуказанные данные позволяют сделать вывод о эффективности применения SST – 12 в качестве скринингового метода [120]. Q – sticks по данным исследования Hummel T. и соавт. при оценке обоняния у 282 пациентов продемонстрировал чувствительность 66%, что позволяет сделать вывод о том, что не у всех пациентов была выявлена ольфакторная дисфункция. Соответственно не смотря на преимущества в удобстве применения и скорости проведения исследования, при наличии у пациента жалоб и отрицательном результате теста, необходимо проведение оригинальной версии SST [64].

Кроме сокращения существующих вариантов тестов были созданы новые варианты скрининговой диагностики. Одним из современных методов является разработанный учёными Rojas-Lechuga M., Ceballos J. и соавт. - Barcelona Olfactory Test (BOT-8). Он включает в себя оценку качественной и количественной способностей обоняния. Количественная оценка обоняния проводится с использованием аромата «Роза» в различных разведениях. Стоит отметить, что особенностью этого теста также является наличие вопросов для оценки знакомства с запахом: «Вы чувствовали этот запах раньше?», что снижает вероятность получения ложноположительных результатов. Преимуществом теста также является скорость проведения диагностики 3 – 6 минут. Авторы вновь подчеркивают, что исследование было проведено только для населения Испании, поэтому для оценки эффективности диагностики этим методом в других странах, необходимо проведение валидации и адаптации [134].

Также разработан тест San Diego Odour Identification Test (SDOIT), изначально предназначенный для выявления нарушений обоняния у детей, в последствии стал использоваться и во взрослой практике. Данный тест включает в себя 8 запахов и 20 изображений для их идентификации. Основным изменением

является форма представления запаха во время исследования. В данном тесте запахи не инкапсулированы на листе бумаги, а содержатся на одноразовых ватных тампонах. Это дает преимущество тесту для использования у пациентов с инфекционными заболеваниями, поскольку снижает риск передачи инфекции [132].

Не всегда есть возможность проведения оценки обоняния в присутствии специалиста. В связи с наличием этой проблемы учёные Gupta S., Kallogjeri D. и соавт. поставили перед собой задачу разработать метод для самостоятельной оценки обоняния пациентами в домашних условиях. По итогам проведённых исследований была создана анкета - Novel Anosmia Screening at Leisure (3 и 7 пунктов – NASAL-3 и NASAL - 7).

Отличие этого метода от субъективных в том, что нужно найти предмет у себя дома, послушать его аромат и оценить в анкете. Оценка проводится с использованием перечисленных вариантов ответа таких как: ощущаю запах как обычно или слабее обычного и др. По результатам проведённых исследований тесты продемонстрировали умеренную точность. Данные полученные после проведения диагностики обоняния NASAL-7 показали чувствительность 70% и специфичность 53% [49].

С помощью этого теста вероятно возможна и оценка динамики обонятельной функции у пациента. В связи с новизной метода требуется проведение дополнительных исследований по изучению точности изменений обоняния, в том числе и в течение разных периодов времени.

Несмотря на широкое разнообразие ортонозальных тестов, все они имеют ряд преимуществ и ограничений. В том числе неоднократно подчеркивалась и необходимость в комплексной оценке обонятельной функции для полноценного понимания о связи с нарушением вкуса, влиянием патологий носоглотки задних отделов полости носа и т.д. Для этой цели разработан ряд альтернативных психофизических методов оценки обоняния, к которым относятся ретроназальные тесты.

1.4.4. Ретроназальные психофизические тесты

Обоняние играет важную роль в пищевом поведении человека. Bhutani S. и McClain A.C. в своем исследовании отмечают, что наличие расстройств обоняния, уменьшает получение удовольствия от потребления пищи, что увеличивает склонность человека к неправильному питанию и впоследствии оказывает влияние на здоровье человека [35]. Это связано с тем, что обонятельный и вкусовой анализатор являются сенсорными системами, которые тесно взаимодействуют между собой [82]. С помощью вкусового анализатора человек распознает 5 основных вкусов: горький, солёный, сладкий, кислый и «umami» (вкус глутамата натрия). Обонятельный анализатор позволяет существенно расширить спектр определяемых сенсорных стимулов [131]. В связи с наличием тесной взаимосвязи дифференциальная диагностика представляет значительные затруднения. По данным статистики около 95% изменений вкусовых ощущений связаны с поражением именно обонятельного анализатора [60]. Потребность в наличии ретроназальных методов оценки обоняния особенно выросла во время пандемии COVID-19, поскольку у таких пациентов наблюдалось сочетание нарушений обоняния и вкуса [81].

По данным систематического обзора Özyü H., Çakır A. и соавт. от 2019 г. самыми распространёнными являются 3 ретроназальных теста. К ним относят: ретроназальный обонятельный тест (Retronasal Olfaction Test - ROT); тест для оценки обоняния с использованием конфет (Candy Smell Test - CST) и тест с использованием контейнеров (Odorant Presentation Containers - OPC) [101].

Методика Retronasal Olfaction Test разработана Heilmann S., Strehle G. и соавт. в 2002 году, диагностика проводится с использованием 20 вкусовых порошков. Вещества последовательно помещаются на центр языка, после чего испытуемому необходимо провести идентификацию с помощью 4 – х предложенных вариантов ответа [41]. Candy Smell Test имеет похожую методику исследования, однако вместо порошков, в качестве стимула обонятельного анализатора используются конфеты [77]. При использовании данных тестов

возможно, что наличие вкуса у раздражителя искажает полученные результаты. К примеру кофе, ассоциируется у пациента с горьким вкусом, и он идентифицирует его ориентируясь на данные полученные от вкусового анализатора [104].

В связи с этим учёные Yoshino A., Goektas G. и соавт. предложили использовать «безвкусные» порошки – порошки с минимальной концентрацией вкуса. Перед исследованием пациенту закрывали глаза и нос, после чего клали вещество на центр языка. Дальнейшей задачей пациента было выдохнуть через открытый нос и попытаться идентифицировать аромат [23]. Несмотря на то, что тест продемонстрировал высокую корреляцию с результатами ортоназальных тестов, он имеет ряд ограничений при диагностике ретроназальной дисфункции обоняния. Одним из них является определение только идентификационной способности обоняния, как и у предыдущих тестов.

Для оценки пороговой функции обоняния учёные Özay N., Çetin A.Ç. провели исследования с использованием фенилэтилового спирта в различных разведениях. Данный способ продемонстрировал высокую корреляцию с ортоназальным тестом Sniffin'sticks test, чувствительность и специфичность составили 95% и 100% соответственно. Но тем не менее остается не ясным приобретает ли фенилэтиловый спирт вкус, при его разведении, что затрудняет дифференциальную диагностику патологии обонятельного и вкусового анализаторов [65].

Таким образом основное преимущество ретроназальных психофизических тестов для клинической практики заключается в комплексной оценке обонятельной и вкусовой функции. В тоже время остаются нерешенными вопросы выбора запахов, их формы доставки, исключаящие ортоназальную стимуляцию обонятельного анализатора [81].

Несмотря на разнообразие существующих психофизических тестов, их подтвержденную валидность и надежность, не во всех ситуациях возможно их применение. Диагностика обоняния с помощью этих методов затруднена у детей, пациентов с когнитивными нарушениями, в случаях судебно – медицинской экспертизы, когда необходимо выявить наличие симулированных пациентом

ответов. В определенной степени данную задачу решают объективные способы оценки обоняния.

1.4.5. Применение объективных методов исследования в диагностике ольфакторной патологии

К известным методам объективной диагностики ольфакторной патологии относятся: структурная визуализация и электрофизиологическое исследование.

К структурной визуализации относятся методы, с помощью которых можно выявить нарушение анатомических структур обонятельного анализатора [53]. Стоит отметить, что выбор метода осуществляется на основании предполагаемой этиологии. При риносинусогенной дисфункции обоняния рекомендовано выполнить компьютерную томографию (КТ) околоносовых пазух для выявления признаков наличия инфекции, хронического воспаления и др. При посттравматической дисфункции обоняния – КТ костей лицевого отдела черепа, с целью поиска повреждений решётчатой кости. Возможно выполнение и КТ головного мозга при наличии внутричерепных повреждений, но для оценки мягких тканей лучше использовать магнитно – резонансную томографию (МРТ) [104]. С помощью МРТ можно оценить не только структурные изменения обонятельной луковицы и орбитофронтальной коры, но и выявить наличие образований мозга или мозговых оболочек, таких как менингиома обонятельного нерва. По результатам проведённых ранее исследований Yildirim D., Altundag A. и соавт. была выявлена прямая взаимосвязь между дисфункцией обоняния и объемом обонятельной луковицы. Учёные провели исследование обонятельной луковицы, с использованием МРТ у 106 пациентов и 17 здоровых добровольцев с различными формами нарушения обоняния (поствирусная, посттравматическая, идиопатическая, обструктивная). Основываясь на полученные данные, был сделан вывод о том, что в норме объем обонятельной луковицы должен превышать 45 мл. Но требуется проведение дополнительных исследований для определения

пороговых значений при разных формах нарушений обоняния [24]. Стоит также отметить, что данный метод диагностики является экономически затратным в некоторых странах, а некоторые из выявленных патологических изменений не излечимы. Rudmik L. и соавт. изложили сомнения в целесообразности использования МРТ как «рутинного» метода исследования [117]. Не исключается применение и функциональных методов диагностики таких как позитронно – эмиссионной компьютерной томографии (ПЭТ – КТ) и функциональной МРТ, которые позволяют оценить изменения активности головного мозга, во время подачи обонятельного стимула. Однако их применение в диагностических целях очевидно ограничено высокой ценой исследования [53].

По мнению учёных Hummel T., Liu D.T. и соавт. единственным объективным методом оценки обоняния среди электрофизиологических является - электроэнцефалограмма (ЭЭГ) с регистрацией вызванных обонятельных потенциалов [96]. Обонятельные потенциалы – это сигналы коры головного мозга в ответ на раздражающий обонятельный стимул [53]. Они являются прямыми коррелятами активации нейронов и позволяют оценить обработку обонятельной информации испытуемым вне зависимости от возраста и состояния пациента [79]. Для получения ЭЭГ электроды располагают на коже волосистой части головы в проекции зон, отвечающих за анализ обонятельного стимула. Но на данный момент этот способ диагностики не популярен в клинической практике по ряду причин. Во-первых, установка электродов занимает значительное количество времени, что приводит к высокой длительности проведения исследования – около 1 часа [1]. Во – вторых, для подачи обонятельного стимула рекомендовано использовать специальное дорогостоящее оборудование. В – третьих, методика проведения исследования и анализа полученных результатов слишком сложна.

В мире проводятся исследования по изучению и других объективных методов диагностики обоняния: бионическая технология с использованием чипов, топографические карты ЭЭГ и др. Но на данный момент эти методы не используются в ежедневной клинической практике [53].

1.5. Культурная адаптация и её значимость в диагностике обонятельной дисфункции

Несмотря на широкое разнообразие методов диагностики обоняния ранее неоднократно подчеркивалась необходимость проведения их культурной адаптации. Это связано с тем, что на идентификацию запаха влияют социокультурные характеристики человека. Узнаваемость запаха зависит от территории проживания, продуктов питания, запахов, окружающих в повседневной жизни, и т.д. При использовании в методе диагностики незнакомой терминологии и запахов возможно получение недостоверных результатов [48].

Адаптация проводится в основном для опросников и психофизических тестов. К примеру, в Польше, Португалии, Китае был адаптирован один из широко распространённых опросников – QOD [27,87,115]. В Италии и Саудовской Аравии проведена адаптация другого опросника – Self-MOQ [144,145].

В Бразилии *Silveira-Moriyama L.* и соавт. было проведено исследование по адаптации UPSIT с участием 88 пациентов. В ходе исследования был обнаружен интересный факт, что результаты теста зависели от экономического положения пациента: 27 узнаваемых запахов у пациентов с высоким доходом и только 21 у пациентов с низким. Возможно, это связано с тем, что пациенты с низким доходом работают на фермах и в отраслях промышленности. Тем не менее 10 запахов оригинальной версии теста не были однозначно идентифицированы, в особенности запах попкорна, маринованного огурца и мыла. В конечном итоге была создана бразильско – португальская версия теста – UPSIT-Br2 [32].

Учёными *Jiang R.* и *Liang K.* была создана адаптированная версия для населения Китая – UPSIT–TC. В исследовании приняло участие 1440 пациентов. Перед проведением исследования 8 наименее узнаваемых позиций были заменены: грейпфрут – лайм; скунс – собака; сыр чеддер – рыба; гвоздика – сандаловое дерево и т.д. Запах «тыквенный пирог» был исключён из теста. По результатам

проведённых исследований из 8 заменённых запахов 6 продемонстрировали хорошую узнаваемость >80% [70].

В Японии Ogihara H., Kobayashi M. и соавт. создали еще одну версию – UPSIT-J. В исследовании приняли участие 50 здоровых добровольцев и 54 пациента с нарушением обоняния. В этом тесте было заменено 11 отдушек и адаптированы термины 5 предложенных вариантов ответа. По результатам проведённых исследований в UPSIT-J были включены запахи с узнаваемостью >80% [31].

Picillo M., Pellecchia M.T. и соавт. провели культурную адаптацию UPSIT для населения Италии. Исследование проводилось с участием 61 здорового добровольца и 68 пациентов с болезнью Паркинсона. Стоит отметить, что использовались оригинальные запахи теста, а адаптирована была только терминология. Несмотря на адаптацию, по результатам проведённого исследования 50% испытуемых контрольной группы идентифицировали 10 из 40 наименований. Был сделан вывод о том, что некоторые запахи не подходят для оценки идентификационной способности обоняния у жителей Италии. К примеру: вишня, лимон, кедр и др. [139].

Так как при диагностике обоняния, с помощью UPSIT возможно оценить только одну способность обоняния, возникла потребность в культурной адаптации более расширенного теста - Sniffin'sticks test. В Иране Kamrava S.K., Hosseini S.F. и соавт. проводили адаптацию теста в три этапа. На первом этапе оценивался уровень знакомства с запахами у населения страны. В исследовании приняло участие 200 здоровых добровольцев. Оценка проводилась с использованием 5 - бальной шкалы Лайкерта, где 0 – незнакомый аромат, 5 – очень хорошо узнаваемый. Всего было перечислено 87 наименований различных запахов, включая ароматы оригинальной версии Sniffin'sticks. На втором этапе все ароматы и дескрипторы узнаваемость которых составила <75% были заменены. В конечном итоге была разработана адаптированная версия теста - Ir-SST. На третьем этапе произведена её валидация с участием 99 пациентов с нарушениями обоняния и 214 участниками контрольной группы. Через 2 – 4 недели было проведено повторное

исследование для оценки надежности теста. По результатам проведенных исследований чувствительность Ir-SST составила 95,2%. Также тест обладает высокой надежностью $r = 0,81$; $p < 0,001$, и площадью под кривой ROC - 0,98. Корреляция Ir-SST была намного выше ($r = 0,83$), чем у оригинальной версии Sniffin'sticks test ($r = 0.73$) [45].

В Малайзии учёные Sai-Guan L., Husain S и соавт. также провели адаптацию Sniffin'sticks test, используя похожий алгоритм. Исследование включало в себя 4 этапа. На первом этапе был осуществлен перевод дескрипторов. На втором этапе произведена оценка их узнаваемости. Дескрипторы с узнаваемостью $< 70\%$ были заменены. Стоит отметить, что также при оценке дескрипторов учитывались религиозные и культурные факторы. Такие запахи как «ром», «ветчина», «вино», были заменены на «бензин», «манго», «лангсат». На третьем этапе адаптированная версия валидировалась при участии 60 человек: 30 здоровых добровольцев и 30 пациентов с гипосмией и аносмией. Далее проведена оценка надежности путём повторного тестирования через 2 – 4 недели. По результатам проведенных исследований адаптированной версии теста средний балл при оценке идентификации у нормосмической группы был выше (13,7), чем у пациентов с нарушением обоняния (7,3), при $p < 0,001$. Коэффициент корреляции между исходной оценкой обоняния и повторным исследованием составил 0,93, что демонстрирует высокую надёжность полученной версии [44].

Balungwe P., Huart C. и соавт. провели адаптацию Sniffin'sticks test в Южном Киву. Первым этапом была произведена оценка обоняния с использованием оригинальной версии теста для выявления наименее узнаваемых ароматов и дескрипторов (узнаваемость $< 40\%$). Вторым этапом проведено повторное исследование сначала с заменой только отвлекающих факторов (вариантов ответа), а потом с заменой запахов. Всего обоняние было оценено у 150 здоровых добровольцев. По результатам проведенного исследования выявлены наименее узнаваемые запахи: «корица», «скипидар», «гвоздика», «лакрица» и «анис». Все эти 5 запахов были заменены. Стоит отметить также низкую узнаваемость запахов «апельсин» (43%), лимон (55%), кожа (45%), это было связано с тем, что

предложенные варианты для выбора правильного ответа были малоизвестны жителям страны. По результатам проведённых исследований была создана адаптированная версия теста для жителей Южного Киву [28].

Sniffin'sticks test также был адаптирован и для населения Египта. Культурная адаптация проводилась в 4 этапа. Во время первого этапа была проведена оценка узнаваемости 89 предложенных запахов, с использованием 5 – бальной шкалы Лайкерта. По результатам исследования было получено 48 одорантов, которые узнали >75% респондентов. Термины наименее узнаваемых запахов, а также варианты ответов оригинального теста на основе полученных результатов были заменены: «горчица» - «перец»; «ананас – манго»; «скипидар – растворитель для краски» и.т.д. Во время второго этапа с использованием модифицированной версии было оценено обоняние у 76 здоровых добровольцев. Тем не менее некоторые запахи оставались не узнаваемыми: лакрица (64%); перец (36%), поэтому вновь были скорректированы. Третьим этапом проведено исследование полученной версии с участием 140 здоровых добровольцев и 59 пациентов с нарушением обоняния. И завершающим исследованием была оценка надежности теста, с помощью проведения повторного тестирования в период от 1 недели до 1 месяца. Исходя из полученных данных для египетского населения средний балл <13 — это показатель снижения обонятельной функции. При повторном тестировании у здоровых добровольцев и пациентов с нарушением обоняния адаптированная версия также продемонстрировала высокий уровень надежности $rs = 0,87$; $p < 0,001$ [50].

1.6. Подходы к диагностике обонятельной дисфункции в России

В России для диагностики обоняния учёными был проведён ряд исследований по культурной адаптации существующих зарубежных методов.

Добрецов К.Г. и Каширский Д.В. провели исследование по культурной адаптации корейского опросника – ОQ. Перед проведением исследования

наименования продуктов в вопросах анкеты, которые неузнаваемы для жителей нашей страны были заменены: кимчи, рамэн и пицца – свежая выпечка; корейское рагу – рыба или морепродукты. Также была проведена оценка корреляционной связи между результатами, полученными при оценке обоняния адаптированным опросником и Sniffin'sticks test (набор маркеров для оценки пороговой способности обоняния). По результатам проведённых исследований адаптированная версия опросника обладает конвергентной валидностью, поскольку коэффициент корреляции Пирсона равен 0,448, при $p < 0,0001$. Надежность опросника была оценена, с помощью индексов α Кронбаха и ω Макдонольда. Исходя из полученных данных показатели индексов составили $>0,09$, что демонстрирует высокий уровень согласованности адаптированного опросника. На основании вышесказанного можно сделать вывод о том, что адаптированная версия опросника может использоваться у жителей нашей страны для выявления обонятельной дисфункции [8].

Владимирова Т.Ю., Чаплыгин С.С. и соавт. провели адаптацию ещё одного опросника в России – QOD – NS. В исследовании приняло участие 100 человек из них 63 здоровых добровольца и 37 пациентов с обонятельной дисфункцией. Дополнительным методом исследования для оценки обоняния был психофизический тест SST – 12. По результатам проведённого исследования средний балл у здоровых добровольцев при использовании адаптированной версии опросника был выше ($43,8 \pm 7,2$), чем у пациентов с расстройством обоняния ($31,2 \pm 0,2$), при $p < 0,05$. Надежность также была подтверждена индексом α Кронбаха $> 0,947$, что свидетельствует о высокой внутренней согласованности вопросов опросника. Таким образом QOD-NS валидизирован и адаптирован для жителей нашей страны и может применяться в клинической практике в качестве скринингового метода диагностики обонятельной дисфункции [17]. Но самый большой интерес для культурной адаптации вызывали психофизические тесты: UPSIT и Sniffin'sticks test.

Вознесенской В.В., Ключниковой М.А. и соавт. была проведена адаптация UPSIT для жителей России. Первым этапом был осуществлён перевод теста на

русский язык. Некоторые варианты дескрипторов были адаптированы для населения нашей страны. Далее было проведено исследование, по оценке узнаваемости запахов оригинальной версии теста. Критерием включения запаха и дескрипторов в тест являлась узнаваемость $>75\%$. По результатам проведенного исследования 6 запахов идентифицировали $<50\%$ испытуемых: сирень, сыр чеддер, фруктовый пунш, трава, лайм и кедр. Чтобы в дальнейшем провести замену этих запахов, также было проведено исследование с 7 предложенными альтернативными вариантами. На основании полученных данных неузнаваемые запахи и дескрипторы были изменены и получена адаптированная версия теста [21,29].

Адаптация Sniffin'sticks test была произведена учёными Варвянская А.В., Каспранская Г.Р., Козлов В.В. В исследовании приняли участие 77 здоровых добровольцев и 51 пациент с нарушением обоняния, была проведена оценка узнаваемости запахов и предложенных вариантов ответа. По результатам проведённого исследования наименьшей узнаваемостью ($<75\%$) для Россиян обладали запахи: лимон, скипидар, яблоко и ананас. Из предложенных вариантов ответа для всех участников исследования термин «шнитт – лук» был незнаком. Авторы предлагают заменить этот термин на «чеснок» или «лавровый лист». Также малознакомыми оказались термины: «лакрица»; «скипидар»; «анис». Альтернативными вариантами для них предложены: «сироп от кашля»; «растворитель для краски»; «самбука, абсент или «ракия» соответственно. Но так как эти алкогольные продукты не являются распространёнными в России запах «анис» предложено заменить на запах «арбуз». Стоит также отметить, что при идентификации запаха «лимон», в предложенных вариантах ответа находится термин «грейпфрут», в связи с чем вероятно снижена его узнаваемость. Авторами предложено заменить его на более контрастный вариант «малина». Результатами проведённых исследований было подтверждено, что с помощью оригинальной версии Sniffin'sticks test можно выявить дисфункцию обоняния у населения нашей страны. Но несмотря на проведённую его адаптацию, авторы подчеркивают

имеющуюся потребность в создании собственного Отечественного обонятельного теста [3].

В России существуют собственные методы для диагностики ольфакторной дисфункции. В 1920-х годах широкое распространение получил набор запахов разработанный В.И. Воячком [1]. Этот набор включал в себя 6 запахов: 0,5% раствор уксусной кислоты (№1), этиловый спирт (№2), настойка валерианы (№3), нашатырный спирт (№4), дистиллированная вода (№5), бензин (№6). Запахи были расположены в порядке возрастания силы запаха, где – уксусная кислота (слабый запах), а нашатырный спирт (сильный). Запах дистиллированной воды использовался в качестве контрольного, а бензин – для лиц незнакомых с запахом валерианы. Методика исследования состояла в том, что кусочек фильтрованной бумаги обмакивался в отдушку и подносился к одной из ноздрей, при том, что противоположная была закрыта. При этом обонятельная функция оценивалась по 5 степеням тяжести. Если ни один запах не воспринимался испытуемым, выставлялся диагноз – anosmia. Но с помощью данного метода диагностики, не представляется возможным установить пороговые значения восприятия запаха, оценить способности дифференцировать и идентифицировать аромат [4,58].

Учёные Добрецов К.Г. и Каширский Д.В. в 2024 году создали тест для оценки пороговой способности обоняния – «Российская версия Sniffin sticks теста» (PBCC). Авторы в своем исследовании отмечают, что ограничением применения оригинального Sniffin sticks test является длительность проведения исследования. По данным литературного обзора, проведенного учёными, оценка пороговой и идентификационной способности обоняния обладает той же чувствительностью и специфичностью, которая составляет 84%, что и оценка всех 3 – х способностей обоняния. PBCC включает в себя набор из 16 фламастеров с веществом бутанол в различных разведениях для оценки пороговой способности обоняния. Методика проведения исследования аналогична оригинальной версии этапа оценки порога Sniffin sticks test. Также было проведено сравнительное исследование PBCC и SST, по результатам которого коэффициент Пирсона = 0,539 при $p < 0,001$. Полученные

данные позволяют сделать вывод о том, что результаты тестов не противоречат друг другу [7].

Другой способ для оценки пороговой способности обоняния ранее предложили Домрачев А.А., Афонькин В.Ю. и соавт. Метод основан на использовании 3 – х веществ в различных разведениях: настойка валерианы, уксусная кислота, нашатырный спирт. Выбор веществ обусловлен их воздействием на 3 черепно – мозговых нерва, участвующих в анализе запаха: обонятельный, тройничный, языкоглоточный. Авторы обращают внимание, что пахучие вещества следует использовать, соблюдая ранее перечисленный порядок. Методика исследования состоит в последовательной оценке пациентом веществ из флаконов, начиная с минимального разведения, путем ответа на вопрос: есть ли запах во флаконе? Если запах не был обнаружен испытуемому предлагают флакон с большим разведением. Преимущество данного метода состоит в скорости проведения исследования – 50 – 60 сек. Но данный метод вновь оценивает только одну способность обоняния и не предназначен для оценки обоняния у детей [13].

Для оценки пороговой способности обоняния у детей Каркашадзе Г.А., Намазова-Баранова Л.С. и соавт. разработали метод, включающий использование 3-х веществ в различных разведениях: настойка валерианы, раствор уксусной кислоты, раствор аммиака. Методика аналогична оценке пороговой способности обоняния в способе авторов Домрачев А.А., Афонькин В.Ю. Отличие заключается только в том, что, когда ребёнок обнаружил наличие вещества во флаконе, его выбор должен быть подтвержден в дополнительном исследовании. Испытуемому предъявляют вещество с той же концентрацией, но в паре с флаконом, в котором содержится дистиллированная вода. Задача вновь обнаружить вещество с той же концентрацией. При наличии 3 – х правильных ответов пороговая способность обоняния оценивается по присвоенному данной концентрации баллу. Всего можно набрать 14 баллов. Чем выше полученный балл – тем ниже пороговая способность обоняния. Ограничением данного метода является то, что возможно проведение диагностики только у детей старше 6 лет [15].

На данный момент в России продолжаются исследования по разработке новых психофизических тестов, но для более точной диагностики необходимо изучение и объективных методов. Нашими учёными было предложено много различных методов, основанных на фиксации физиологических реакций организма в ответ на обонятельный стимул. К ним относятся: способ диагностики остроты обоняния с регистрацией ответа на ЭЭГ (Альшутер М.А.); фиксация обонятельно – дыхательного рефлекса (Байбиков Е.В.); оценка частоты сердечных сокращений под воздействием обонятельного стимула (Димов Д.) и др. Ещё одним способом является ольфактометрия, исследованная в работах Морозовой С.В. и Ананина В.В. Во время её проведения фиксируется реакция зрачка на световой раздражитель, до и после подачи обонятельного стимула. Полученные результаты демонстрируются в виде графического изображения – пупиллограммы [12].

В 2021 году Колсанов А.В., Чаплыгин С.С. и соавт. разработан метод и аппарат для диагностики и реабилитации обонятельной дисфункции. Данная установка включает компрессор, пневмоканалы и электронную систему управления. К устройству можно подключить оборудование для регистрации сигналов биологической обратной связи: электромиография (ЭМГ), электрокардиография (ЭКГ), ЭЭГ и др. Управление осуществляется с использованием персонального компьютера, обладает возможностью интеграции системы виртуальной реальности. Но не смотря на ряд преимуществ: возможности подключения различных методов объективной оценки обонятельного анализатора, автоматической подачи запахов и др. для применения данного метода необходимо специальное обучение и оборудование, что затрудняет его рутинное применение [16].

В КГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого коллектив авторов под руководством Вахрушева С.Г. проводили широкий анализ существующих на сегодняшний день зарубежных и отечественных методов диагностики обоняния. По результатам которого подчеркнута необходимость разработки алгоритма и внедрения диагностики обонятельного анализатора в рутинную практику ЛОР – врача [4,5]. В 2024 году учеными также был разработан способ лечения

обонятельной дисфункции при атрофическом рините. Способ заключается в проведении обонятельного тренинга (от 84 до 252 дней) с ароматами: розы, эвкалипта, лимона и гвоздики; курса лечения препаратом «Нейромидин»; ирригационной терапии - промывание полости носа физиологическим раствором NaCl 0,9% [14].

1.7. Заключение

Диагностика обонятельных нарушений остается актуальной проблемой во всем мире. Исходя из данных обзора литературы существует множество различных методов для выявления наличия обонятельной дисфункции. Из существующих способов оценки обоняния выделяют субъективные и объективные методы, но каждый из них имеет ряд своих ограничений. Использование только субъективных методов недостаточно для получения полноценной картины о причинах и степени нарушения обоняния. А объективные методы сложны для применения в ежедневной клинической практике и требуют дальнейшего изучения, ввиду сложности устройства обонятельного анализатора.

На данный момент на территории Российской Федерации отсутствует метод диагностики обоняния, который ежедневно используется врачами в рутинном обследовании пациента. Золотым стандартом исходя из международных рекомендаций являются психофизические тесты. Имеющиеся зарубежные методы не применяются из – за наличия в них терминологии и запахов незнакомых населению нашей страны. А ограничением существующих Российских аналогов является оценка только пороговой способности обоняния. Стоит отметить, что учёные в своих исследованиях подчеркивают, что диагностика двух способностей обоняния (пороговой и идентификационной) является не менее достоверной оценке всех трех. В связи с наличием потребности в создании такого метода возникла идея в создании собственного психофизического обонятельного теста,

включающего узнаваемые запахи и оценивающего пороговую и идентификационную способности обоняния.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общий дизайн исследования

В данной работе содержатся результаты исследования по разработке Отечественного обонятельного теста. Данное исследование включало в себя 4 части. Первым этапом была проведена оценка узнаваемости запахов населением Российской Федерации методом опроса – кросс – секционное исследование (поперечное). Вторым этапом, на основании полученных результатов были отобраны самые узнаваемые запахи и произведена разработка теста, а также методика его применения. Третьим этапом осуществлена валидизация разработанного обонятельного теста, при участии здоровых добровольцев. На заключительном этапе проведено клиническое исследование по оценке возможности использования разработанного теста в диагностике типовых форм нарушений обоняния.

2.2. Исследование по оценке узнаваемости наименований запахов у населения Российской Федерации

Исследование по оценке узнаваемости наименований запахов (кросс – секционное; поперечное) проводилось путём опроса жителей нашей страны с использованием шкалы Лайкерта. Шкала включала в себя диапазон значений от 1 до 5 баллов, где 1 – незнакомый запах, а 5 – очень хорошо знакомый. Задачей испытуемого было определить свою степень знакомства с запахами, предложенными в анкете, присвоив каждому запаху балл от 1 – го до 5 – ти. В анкете было перечислено 100 различных наименований запахов: 52 запаха, часто встречающихся в повседневной жизни и 48 запахов из распространённых зарубежных психофизических тестов (16 запахов из панели, предназначенной для

оценки идентификационной способности обоняния Sniffin'sticks test и 40 запахов из оригинальной версии UPSIT). Все запахи были перечислены в случайном порядке. Перед проведением исследования в опроснике необходимо было указать свой возраст, пол и город проживания (Рисунок 4).

Тест узнаваемости запахов					
Город _____					
Возраст _____					
Пол _____					
В данном тесте представлено 100 ароматов.					
Укажите по шкале от 1 до 5 степень узнаваемости Вами каждого представленного в таблице запаха, отметив число любым удобным для Вас знаком, исходя из приведённой ниже шкалы.					
1 - неизвестен					
2 - мало знаком					
3 - знаком					
4 - хорошо знаком					
5 - очень хорошо знаком					
Необходимо отметить только одну цифру.					
	Неизвестен	Мало знаком	Знаком	Хорошо знаком	Очень хорошо знаком
1. Апельсин	1	2	3	4	5
2. Кожа на изделии	1	2	3	4	5
3. Корица	1	2	3	4	5
4. Черный перец	1	2	3	4	5
5. Банан	1	2	3	4	5
6. Лимон	1	2	3	4	5
7. Лаванда	1	2	3	4	5
8. Скипидар	1	2	3	4	5
9. Чеснок	1	2	3	4	5
10. Кофе	1	2	3	4	5
11. Молоко	1	2	3	4	5
12. Топленое	1	2	3	4	5
13. Топленый	1	2	3	4	5
Запахи					
Повседневные					
Черный перец, грейпфрут, малина, мёд, имбирь, дыня, грибы, табачный дым, базилик, еловая хвоя, ваниль, петрушка, эвкалипт, манго, стручковый перец, бекон, иланг – иланг, горячий хлеб, миндаль, мускат, сосна, ромашка, укроп, бергамот, ацетон, яблочный уксус, спирт, хлорка, маринованный огурец, резина, молоко, мускатный орех, лайм, вино, клей ПВА, тухлое яйцо, карамель, сандал, гранат, какао, амбра, попкорн, ром, навоз, аммиак, кунжутное масло, жжёная бумага, соевый соус, мандарин, помидор, горчица, кока – кола					
Sniffin sticks test					
Кофе, апельсин, чеснок, мята перечная, лимон, яблоко, банан, роза, рыба, корица, ананас, гвоздика, кожа для обуви, анис, скипидар, лакрица					
UPSIT					
Кофе, апельсин, мята, бензин, лук, скошенная трава, шоколад, банан, роза, сирень, огурец, мыло, персик, корица, ананас, древесина, вишня, лимон, арбуз, клубника, дым от костра, ментол, имбирный пряник, кокос, пицца, сосна, виноград, жвачка, кожа, лайм, арахис, разбавитель краски, гвоздика, моторное масло, сыр «Чеддер», скипидар, фруктовый пунш, природный газ, лакрица, грушанка					

Рисунок 4 – Опросник для оценки узнаваемости запахов и список наименований запахов

Критерии включения в исследование: проживание на территории РФ, возраст участника от 18 лет до 80 лет. Критерии исключения: наличие признаков обонятельной дисфункции, наличие патологий, препятствующих проведению исследования (когнитивные, психиатрические, неврологические расстройства и т.д.).

Исследование проводилось в двух форматах. В первом - бумажный вариант распечатанной анкеты был доставлен испытуемому. Во втором - доступ был предоставлен в виде онлайн – анкеты. Таким образом принять участие в исследовании можно было из любой точки нашей страны.

В исследовании приняло участие 3000 человек, проживающих в разных федеральных округах РФ: 359 человек – Дальневосточный федеральный округ, 364 человека – Южный федеральный округ; 389 человек Приволжский федеральный округ; 374 человека – Северо – Западный федеральный округ; 385 человек – Северо

– Кавказский федеральный округ; 373 человека – Сибирский федеральный округ; 369 человек – Уральский федеральный округ; 387 человек – Центральный федеральный округ (Рисунок 5).



Рисунок 5 – Карта распределения выборки по регионам Российской Федерации для оценки узнаваемости запахов

По всем полученным данным была создана база в программе Microsoft Excel, осуществлен подсчёт суммы баллов для каждого аромата. На основании полученных результатов создан рейтинг узнаваемых запахов как по всей территории РФ, так и для каждого региона в отдельности. Ароматы, которые располагались на первых 25 позициях рейтинга расценивались как узнаваемые. Баллы запахов зарубежных аналогов (Sniffin' sticks test; UPSIT) также были проанализированы и проведена оценка узнаваемости для каждого аромата, путем сопоставления с позицией в общем рейтинге по всей стране. Данные полученных рейтингов были поделены на 1000 и представлены в виде графиков (столбчатых диаграмм) для удобства восприятия [10].

Таким образом была проведена оценка узнаваемости наименований запахов у населения Российской Федерации. На основании результатов проведённого

исследования далее была произведена разработка отечественного ольфакторного теста.

2.3. Разработка Отечественного обонятельного теста и способа его применения

Отечественный обонятельный тест включает в себя оценку двух способностей обоняния – порога и идентификации. Оценка пороговой способности обоняния проводится с использованием вещества *n*-бутанол в различных разведениях (панель для оценки пороговой способности обоняния). Оценка идентификационной способности обоняния проводится с использованием запахов, узнаваемых жителями РФ, отобранных на основании результатов поперечного исследования (панель для оценки идентификационной способности обоняния).

2.3.1. Разработка панелей для оценки пороговой и идентификационной способности обоняния

Панель для оценки пороговой способности обоняния. Для оценки пороговой способности обоняния было использовано вещество *n* – бутанол. Выбор данного вещества определен исходя из его использования в ряде зарубежных обонятельных тестов (Connecticut Chemosensory Clinical Research Center (CCCRC); Sniffin'sticks test) [56,129]. Исходная концентрация являлась стандартной производственной и составляла 99,4 % - ГОСТ 5208 – 2013. Шаг и количество разведений определялись с учетом ряда факторов и проводилось следующим образом. Исследование проводилось в вентилируемом помещении для исключения присутствия посторонних запахов. Разведение *n*-бутанола осуществлялось в дистиллированной воде во флаконы с помощью автоматической одноканальной пипетки.

Нижняя граница установлена методом подбора с участием 25 здоровых добровольцев возрастом от 18 до 80 лет. Критерии исключения добровольцев: наличие обонятельной дисфункции; наличие сопутствующих соматических патологий, препятствующих проведению исследования (когнитивные, психиатрические, неврологические и др. расстройства). Перед началом исследования исследователь надевал одноразовые перчатки без запаха. Испытуемому закрывали глаза светонепроницаемой маской и далее было предложено послушать запах 3-х флаконов, в двух из которых содержалась – дистиллированная вода, в третьем – n - бутанол в различных разведениях.

Задача испытуемого обнаружить наличие вещества – n – бутанол во флаконе из предложенной тройки в количестве четырех раз. Флаконы с дистиллированной водой и n-бутанолом из каждого триплета предъявлялись в случайном порядке для уменьшения риска запоминания порядка флакона, содержащего пахучее вещество. Критерием успешного подбора пороговой нижней концентрации являлось обнаружение вещества во флаконе 80% здоровых добровольцев, определенная таким образом нижняя пороговая концентрация составила 0,0930%.

Верхняя граница теста определена с помощью последовательного увеличения концентрации n-бутанола до 25 разведений с шагом в 1,2 раза. Верхняя пороговая концентрация составила 7,178 %. Узнаваемость верхней границы у 25 здоровых добровольцев составила 100%. Общее количество разведений выбрано нами исходя из числа разведений, использующихся в Sniffin sticks test [129] и увеличено на 9.

Концентрация полученных разведений для оценки пороговой способности обоняния составила от 7,178% до 0,0930% (Рисунок 6).

Все вещества были разлиты в медицинские флаконы из коричневого светонепроницаемого стекла объемом 10 мл. Флакон был закрыт пластиковой крышкой с кисточкой, предназначенной в дальнейшем для нанесения вещества на бумажный блоттер.

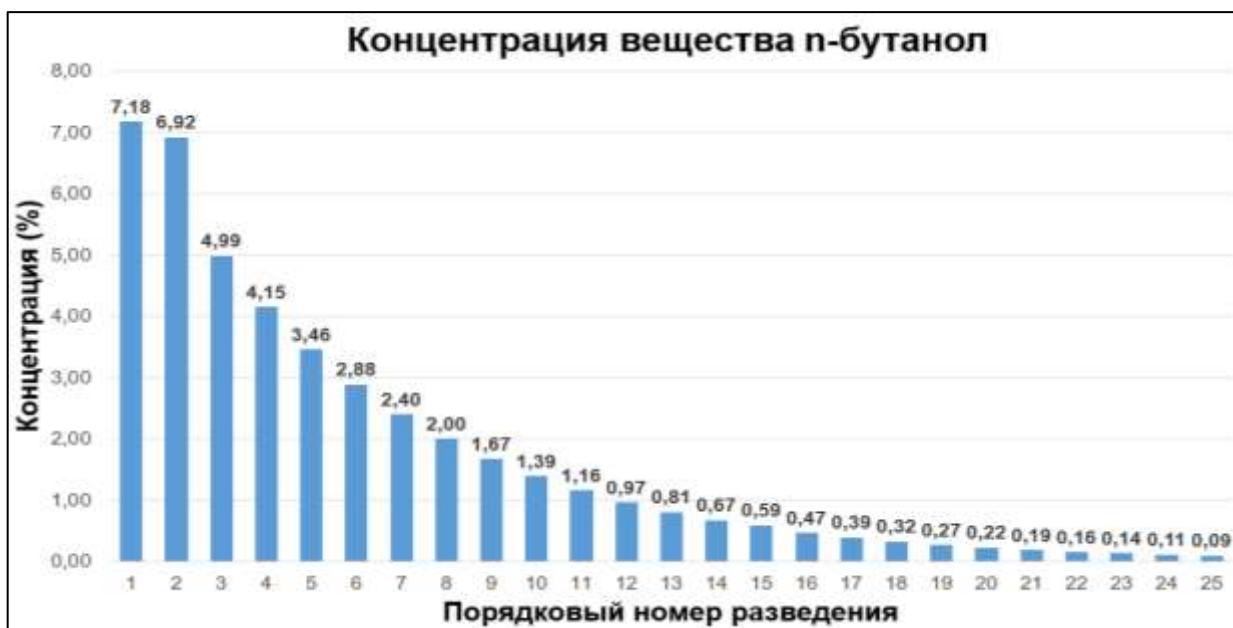


Рисунок 6 – 25 последовательных разведений вещества n – бутанол

Панель для оценки идентификационной способности обоняния. Подбор веществ для оценки идентификационной способности обоняния осуществлялся исходя из результатов поперечного исследования узнаваемости запахов. Всего были рассмотрены 20 верхних позиций рейтинга. На них в порядке убывания располагались: кофе, апельсин, чеснок, хлорка, мята, табачный дым, бензин, мандарин, лимон, дым от костра, лук, клубника, яблоко, спирт, рыба, скошенная трава, шоколад, ацетон, банан, горячий хлеб. Некоторые запахи из них являлись токсичными (бензин, ацетон, хлорка, табачный дым) или их транспортировка и изготовление были затруднены на территории нашей страны (сирень, горячий хлеб, дым от костра). В связи с этим была произведена замена этих наименований на ближайшие более низкие позиции рейтинга: арбуз, дыня, роза, огурец, ваниль, малина.

Сначала для всех наименований осуществлялся подбор монокомпонентных веществ и сертифицированных синтетических ароматизаторов, используемых в пищевой и парфюмерной промышленности с соответствующим запахом. Монокомпонентные вещества были подобраны к 8 – ми позициям: 1) ваниль – ванилин; 2) скошенная трава – цис – 3 – гексенол 3) банан – амил – ацетат; 4) спирт

– этанол; 5) дыня – изоамил – ацетат; 6) лимон – цитраль; 7) чеснок – аллил – трисульфид; 8) мята – L – карбон (Таблица 1).

Таблица 1 – Подбор ароматизаторов и монокомпонентов для оценки идентификационной способности обоняния и оценка их узнаваемости в процентах. (%) Зелёным цветом выделены самые узнаваемые образцы ароматов

№	Запах	Монокомпонент	Ароматизатор				
		№1	№2	№3	№4	№5	
1	Апельсин	-	Апельсин С (56%)	Апельсин № 2 (96%)	Апельсин № 4 (84%)	Апельсин сицилийский (72%)	
2	Арбуз	-	Арбуз С (64%)	Арбуз свежий (80%)	Арбуз (96%)	Арбузный сок (64%)	
3	Банан	Амил – ацетат (80%)	Банан С (72%)	Банан (68%)	Банан №2 (92%)	Банан №3 (76%)	
4	Ваниль	Ванилин (76%)	Ваниль С (72%)	Ваниль французская (76%)	Ваниль сливочная (56%)	Ваниль – бурбон (96%)	
5	Дыня	Изоамил – ацетат (76%)	Дыня С (72%)	Дыня Канталупа (92%)	Дыня (88%)	Дыня № 2 (80%)	
6	Клубника	-	Клубника С (76%)	Клубника № 2 (80%)	Клубника (68%)	Клубника № 3 (96%)	
7	Кофе	-	Кофе Капучино С (100%)	Кофе (92%)	Кофе Мокко (96%)	-	
8	Лук	-	-	Лук жареный (84%)	Лук зеленый (86%)	-	
9	Малина	-	Малина С (72%)	Малина сладкая (92%)	Малина (88%)	Малина № 2 (76%)	
10	Мята	L – карбон (72%)	Мята С (96%)	Мята кудрявая (88%)	Мята № 3 (76%)	Мята Экстра (84%)	
11	Мандарин	-	Мандарин С (72%)	Мандарин (88%)	Мандарин № 3 (68%)	-	
12	Огурец	-	-	Огурец Свежий (88%)	-	-	
13	Роза	-	Роза С (92%)	Роза (88%)	Роза № 3 (76%)	-	
14	Рыба	-	-	Рыба белая (92%)	-	-	
15	Скошенная трава	Цис – 3 гексенол (64%)	-	Трава зелёная (88%)	-	-	
16	Спирт	Этанол (100%)	-	-	-	-	
17	Чеснок	Аллил – трисульфид (76%)	-	Чеснок (96%)	-	-	
18	Шоколад	-	Шоколад С (96%)	Шоколад (88%)	Шоколад десертный (76%)	Шоколад молочный (68%)	
19	Яблоко	-	Яблоко (72%)	Яблоко медовое (88%)	Яблоко зеленое (96%)	Яблоко красное (72%)	
20	Лимон	Цитраль (76%)	Лимон С (88%)	Лимон (96%)	Лимон № 3 (92%)	Лимонный сок (72%)	

Далее была произведена оценка соответствия подобранных запахов к наименованию в исследовании при участии 25 здоровых добровольцев. Подготовка к проведению исследования была аналогичной предыдущему.

Методика проведения исследования состояла в том, что испытуемому предлагалось послушать и соотнести предложенные запахи с наименованием, после чего оценить их степень соответствия в баллах. Диапазон баллов составлял от 1-го до 5-ти, где 1 – наименьшая степень соответствия, а 5 – наибольшая. По всем полученным результатам была создана база в программе Microsoft Excel. Полученные данные каждого здорового добровольца суммировались и были переведены в проценты, где 100% - это $25 \text{ чел.} \times 5 \text{ баллов} = 125 \text{ баллов (max)}$. В итоговый набор запахов для оценки идентификационной способности обоняния были включены вещества, набравшие наибольший процент узнаваемости (Таблица 1).

Все отобранные запахи были разлиты в медицинские флаконы из светонепроницаемого стекла объемом 10 мл. Флакон закрывался пластиковой крышкой с кисточкой.

Для оценки идентификационной способности обоняния был создан буклет, с вариантами ответов для каждого запаха. Всего буклет включает в себя 80 изображений с подписями. На каждой странице находится по 4 изображения (Рисунок 7). Все картинки были сгенерированы в нейросети «Midjourney».

Подбор изображений и подписей осуществлялся исходя из узнаваемости наименований и отсутствия наличия одинаковых базовых веществ в составе запахов, которые представлены как варианты ответов. Это связано с тем, что их наличие может вызывать затруднение идентификации аромата у испытуемого. В набор теста также были включены специальные полоски из бумаги без запаха – блоттеры. В составе блоттеров не использовались клеящие вещества.

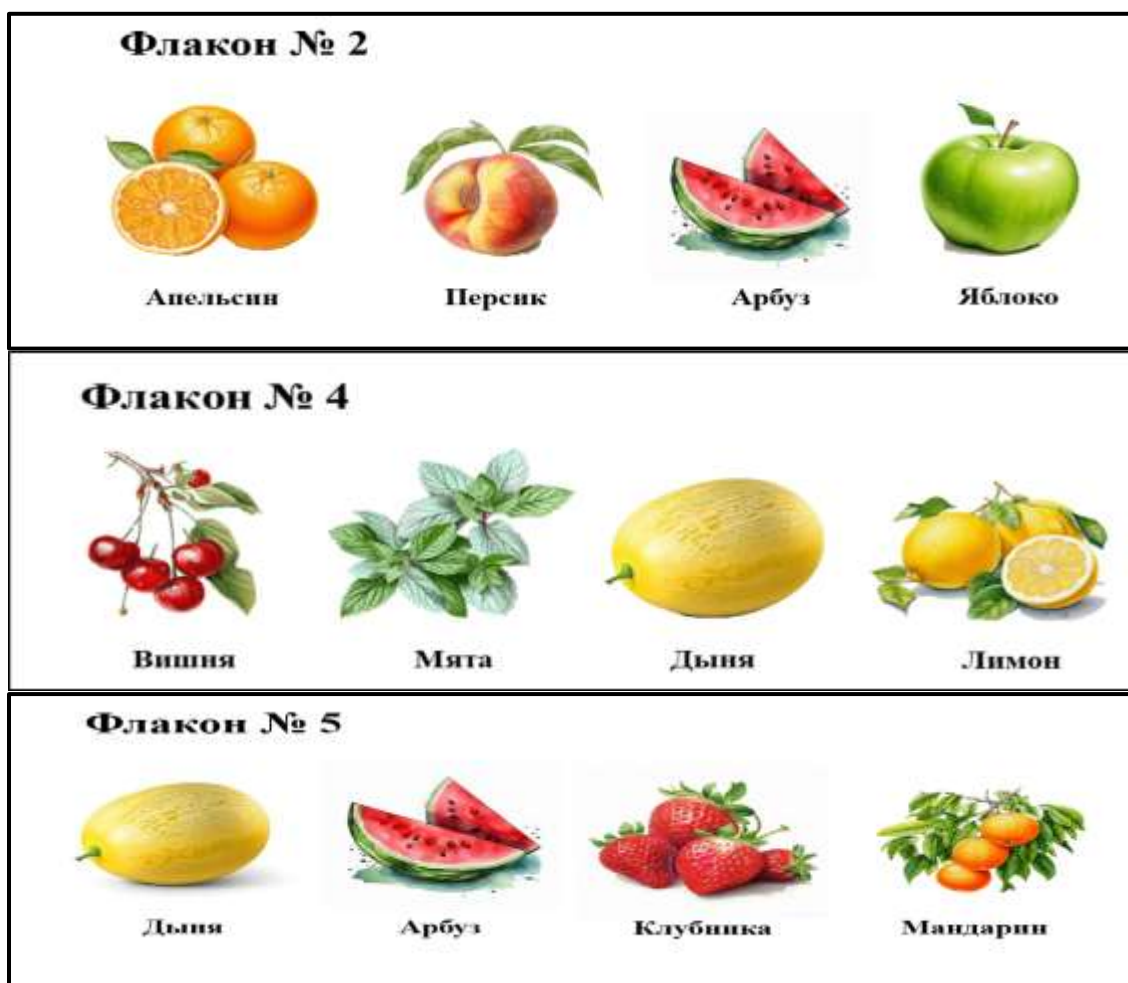


Рисунок 7 – Примеры страниц буклета для определения идентификационной способности обоняния

Для хранения флаконов каждого этапа тестирования произведены штативы из медицинского полимерного пластика. Все модели были напечатаны, с использованием 3D – принтера (Рисунок 8) [11].

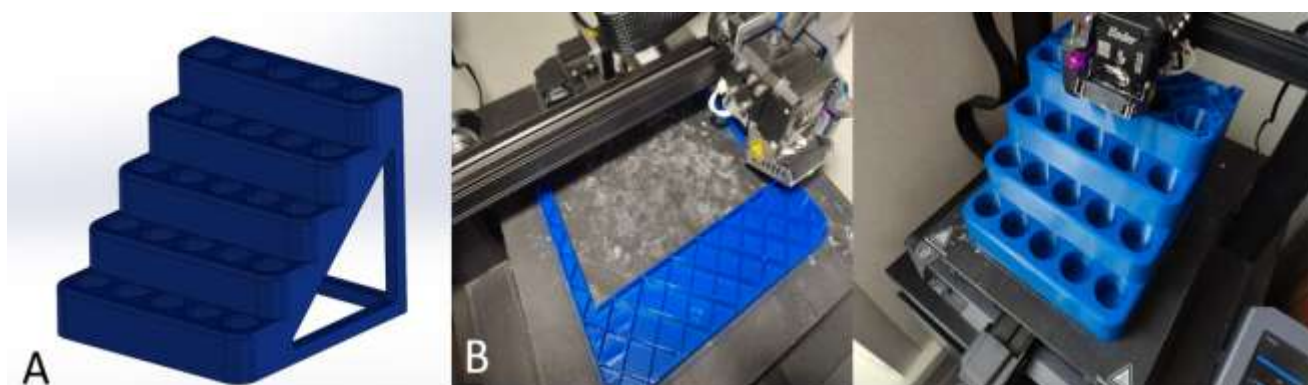


Рисунок 8 – Разработка панелей для ольфакторного теста: А - пример макета панели для печати; В – процесс печати панели для оценки пороговой способности обоняния на 3D – принтере

Таким образом, отечественный обонятельный тест включает в себя 2 панели: 1 – ая панель для оценки пороговой способности обоняния (25 флаконов с веществом n – бутанол в различных разведениях); 2 – ая панель для оценки идентификационной способности обоняния (20 флаконов с пищевыми ароматизаторами и монокомпонентными веществами с запахами: кофе, апельсин, чеснок, мята, мандарин, лук, клубника, лимон, яблоко, спирт, рыба, скошенная трава, шоколад, банан, роза, дыня, огурец, малина, ваниль, арбуз). В набор также включен буклет с 80 изображениями и подписями для оценки идентификационной способности обоняния, 1000 бумажных блоттеров (Рисунок 9).



Рисунок 9 - Отечественный обонятельный тест: 1 – панель для оценки пороговой способности обоняния (25 флаконов с веществом n – бутанол в различных разведениях); 2 – панель для оценки идентификационной способности обоняния (20 флаконов с пищевыми ароматизаторами и монокомпонентными веществами); 3 – набор бумажных блоттеров)

2.3.2. Методика применения Отечественного обонятельного теста

Перед началом проведения исследования аудитория не должна содержать наличие посторонних запахов. Исследователь надевает на руки пару одноразовых перчаток, без запаха.

Для проведения первого этапа исследования (оценка пороговой способности обоняния), испытуемому закрываются глаза, с помощью маски из темной светонепроницаемой ткани. В исследовании используется 25 флаконов 1 – ой панели теста с разведениями n – бутанола. Каждому флакону присвоен порядковый

номер от 1 – го до 25 – ти, где 1 – ый флакон содержит наименьшую концентрацию вещества, 25 – ый – наибольшую. Исследование начинается с флакона № 1, содержащего наименьшую концентрацию *n* – бутанола. Запах флакона наносится, с помощью кисточки на бумажный блоттер и передаётся участнику. Он подносит его к носу на расстоянии 1 – 2 см, в течение 3 – х секунд. Задача испытуемого послушав предложенное вещество ответить на вопрос исследователя: «чувствуете ли вы наличие какого – то запаха?» На этом этапе не требуется идентифицировать аромат. В случае если испытуемый не чувствует запах во флаконе № 1, ему предлагаются флаконы с большей концентрацией вещества. Если участник почувствовал запах во флаконе, ему предлагается следующий флакон по порядку. Например, запах обнаружен во флаконе № 2, далее будет предложен флакон № 3. Исследование продолжается до тех пор, пока вещество во флаконе не будет обнаружено в двух флаконах по порядку. В этом случае номер флакона, содержащего меньшую концентрацию, фиксируется. После каждого флакона, содержащего искомое вещество пациенту предлагается послушать флакон с пустым стимулом (дистиллированной водой). Каждому номеру флакона присвоен балл от 1 – го до 25 – ти, при этом чем меньше концентрация *n* – бутанола, тем выше балл. Соответственно флакон № 1, содержащий наименьшую концентрацию вещества, оценивается в 25 баллов, флакон № 2 – 24 балла, флакон № 3 – 23 балла и т.д. по убыванию. Флакон № 25 с наибольшей концентрацией *n* – бутанола оценивается в 1 балл. Результат проведенного этапа интерпретируется следующим образом: чем выше полученный балл – тем выше пороговая способность обоняния.

Для проведения этапа оценки идентификационной способности обоняния используется 20 флаконов 2 – ой панели теста с монокомпонентами и пищевым синтетическими ароматизаторами. Испытуемый принимает участие в этом этапе с открытыми глазами. Методика представления запаха аналогична предыдущему исследованию. Перед началом проведения исследования участнику предлагается буклет с перечисленными вариантами ответа в виде изображений, с подписями к ним. Всего в буклете 20 страниц, каждая страница соответствует порядковому номеру флакона 2 – ой панели. На каждой странице расположено 4 изображения с

подписями, одно из которых является правильным ответом. Задача испытуемого открыть соответствующую страницу буклета, ознакомиться с вариантами ответа, послушать предложенный аромат и идентифицировать его. Далее выбрать вариант ответа из 4-х предложенных. При оценке идентификационной способности обоняния используются все 20 флаконов. За каждый правильный ответ, участник получает 1 балл. В конечном итоге все полученные баллы за этот этап исследования суммируются. Соответственно, чем выше полученные баллы – тем выше идентификационная способность обоняния.

После проведения двух этапов исследования необходимо подсчитать обонятельный индекс. Обонятельный индекс – это сумма баллов за 2 этапа исследования (оценка пороговой и идентификационной способности обоняния) [11].

2.4. Валидация разработанного обонятельного теста на здоровых добровольцах

Валидация отечественного обонятельного теста проводилась путем клинического исследования при участии здоровых добровольцев. От локального этического комитета получено разрешение на проведение исследования (выписка из протокола № 12 – 23). Всего в исследовании приняли участие 150 человек. В ходе исследования были определены диапазон и распределение баллов разработанного теста, а также его точность.

Критерии включения: проживание на территории Российской Федерации, возраст от 18 до 80 лет. Критерии невключения: возраст младше 18 лет, беременность, наличие острых инфекционных заболеваний на момент проведения исследования, аллергический ринит, наличие сопутствующих патологий, препятствующих проведению исследования (неврологические, когнитивные, психиатрические и др. расстройства), черепно – мозговые травмы головы, наличие онкологического заболевания в анамнезе. Критерии исключения: наличие

аллергической реакции на компоненты, содержащиеся в тесте, отказ пациента от участия в исследовании, отказ пациента от следования методике исследования, пациенты с баллами от 30 и более (SNOT – 22).

Перед началом проведения оценки обонятельной способности, с использованием разработанного теста, испытуемому было предложено пройти опросник SNOT – 22 для выявления наличия жалоб со стороны ЛОР – органов. С целью исключить наличие заболеваний проводился их объективный эндоскопический осмотр - риноскопия, фарингоскопия, ларингоскопия и отоскопия. Первым этапом проводилась диагностика пороговой и идентификационной способности обоняния, с использованием разработанного ольфакторного теста по ранее описанной методике его применения. Вторым этапом проводилась оценка обоняния набором пищевых и парфюмерных синтетических ароматизаторов аналогичных запахам, использующимся для оценки идентификационной способности обоняния в Sniffin' sticks test (Рисунок 10). Для оценки идентификационной способности обоняния в оригинальной версии теста используются 16 фламастеров с ароматами: кофе, апельсин, чеснок, мята перечная, лимон, яблоко, рыба, банан, корица, роза, ананас, гвоздика, анис, кожа для обуви, скипидар, лакрица.



Рисунок 10 – Дизайн исследования по валидации отечественного ольфакторного теста

В связи с тем, что Sniffin' sticks test не зарегистрирован на территории нашей страны в качестве медицинского изделия был создан набор, который включал в себя 16 подобранных в соответствии с наименованием запаха пахучих веществ (кофе, апельсин, чеснок, мята перечная, лимон, яблоко, рыба, банан, корица, роза, ананас, гвоздика, анис, кожа для обуви, скипидар, лакрица), дескрипторы соответствовали оригинальной версии теста, переведённой на русский язык. Ароматы содержались в светонепроницаемых коричневых стеклянных флаконах с пластиковыми крышками. Исследователь подносил каждый флакон к носу испытуемого по очереди. Задача испытуемого была, послушав запах, идентифицировать его и выбрать один правильный ответ из 4 – х предложенных. За каждый правильный ответ участник получал 1 балл. В конце исследования все полученные баллы суммировались (Рисунок 10).

2.5. Клиническое исследование оценки возможностей использования разработанного теста в диагностике типовых форм нарушений обоняния

В этом исследовании была произведена оценка способности разработанного ольфакторного теста выявлять обонятельную дисфункцию у пациентов с типовыми формами нарушений обоняния. Всего в исследовании приняли участие 100 пациентов. Все пациенты были разделены на 3 группы: острый риносинусит (n=50); полипозный риносинусит (n=25) и постинфекционная дисфункция обоняния (n=25). Критерии включения в исследование: возраст пациентов от 18 до 80 лет, проживание на территории РФ, полученное добровольное согласие на участие в исследовании, пациенты с острым риносинуситом, полипозным риносинуситом и постинфекционной дисфункцией обоняния. Критерии невключения: беременность, возраст младше 18 лет, аллергический ринит, бронхиальная астма, черепно – мозговые травмы головы, наличие эпилепсии или эпилептических приступов в анамнезе, наличие хирургических вмешательств на различных структурах в полости в течении 6 месяцев до настоящего исследования. Критерии исключения:

аллергические реакции на содержащиеся в тесте запахи, отказ пациента от участия в исследовании, отказ пациента от следования методике исследования.

Набор участников исследования был осуществлён в клинике болезней уха, горла и носа УКБ №1 Клинического центра ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). В исследование включались пациенты, обратившиеся на консультацию, либо проходившие стационарное лечение с диагнозами: острый риносинусит, полипозный риносинусит, постинфекционная дисфункция обоняния и имевшие жалобы на изменение обоняния. У всех пациентов получено добровольное согласие на принятие участия в исследовании.

Перед оценкой обоняния всем пациентам был проведён предварительный осмотр ЛОР – органов, с целью подтвердить наличие объективных признаков заболевания. Далее всем пациентам была проведена оценка пороговой и идентификационной способности обоняния с использованием разработанного ольфакторного теста. Алгоритм проведения исследования обонятельным тестом был аналогичен предыдущему исследованию. В группе пациентов с острым риносинуситом исследование проводилось дважды: в день обращения и через 14 дней после курса проведенного лечения. У пациентов с полипозным риносинуситом и постинфекционной дисфункцией обоняния – однократно, в день обращения (Рисунок 11).

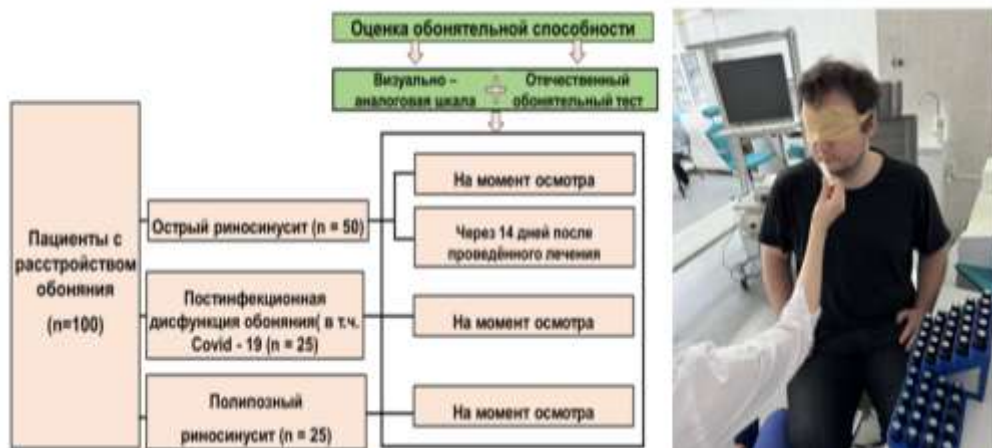


Рисунок 11 – Дизайн исследования по оценке обоняния у пациентов с типовыми формами нарушения обоняния

В качестве метода сравнения оценки интенсивности жалоб у пациентов была использована визуально – аналоговая шкала (ВАШ) от 0 до 10, где 0 – 3 балла соответствуют легкой степени нарушения обоняния; 4 – 7 – умеренной степени и 8 – 10 – тяжелой. Задача пациента была оценить выраженность имеющихся жалоб, присвоив своему состоянию балл (Рисунок 12).

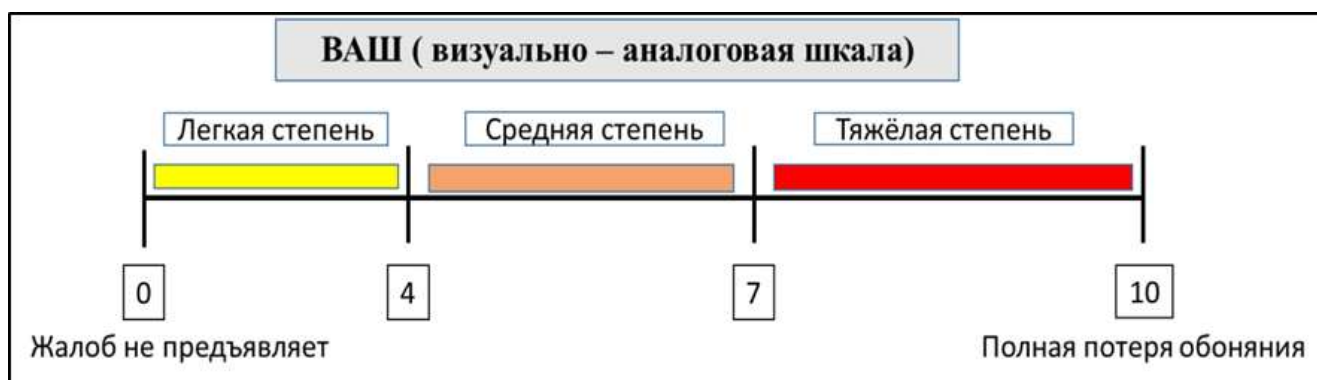


Рисунок 12 – Визуально – аналоговая шкала: 0 – 3 – легкая степень нарушения обоняния; от 4 – 7 – умеренная степень и от 8 – 10 – тяжёлая

2.6. Методы статистической обработки данных

При оценке результатов исследования по разработке отечественного ольфакторного теста использовались различные методы статистической обработки. Статистическая обработка данных проводилась в пакете IBM SPSS Statistics 27.0.

При валидации теста описательная статистика возраста здоровых добровольцев представлена в виде медиан первых и третьих квартилей. У разработанного теста были определены диапазон и распределение баллов. Точность разработанного теста и аналога Sniffin sticks (этап идентификации) определялась по формуле: отношение числа верно определенных запахов к общему количеству запахов теста. Также была рассчитана и выражена в процентах узнаваемость запахов каждой позиции теста, то есть какая доля участников верно определила конкретную позицию. На основании полученных данных проведен корреляционный анализ точности тестов с помощью корреляции Спирмена, так как

полученные данные были ненормально распределены. Сравнительный анализ медиан точности тестов проводился с использованием критерия Вилкоксона для повторных измерений. При сравнении точности тестов по полу применялся критерий Манна – Уитни.

В исследовании диагностических возможностей отечественного теста у пациентов с острым риносинуситом, полипозным риносинуситом, постинфекционной дисфункцией обоняния описательная статистика возраста также представлена в виде средних значений и медиан первых и третьих квартилей. Далее оценивались корреляционные связи показателей разработанного теста (оценка порога и идентификации) между собой и данными ВАШ с использованием корреляции Спирмена, так как ВАШ является порядковой переменной. Для сравнения значимых коэффициентов корреляции пороговой способности и ВАШ была применена нормализация по методу Фишера, проведено их сравнение между собой, с помощью Z-теста. Сравнительный анализ данных до и после лечения в группе пациентов с острым риносинуситом проводился с помощью критерия Вилкоксона для зависимых выборок. При сравнении показателей между группами в целом были рассчитаны медианы и использован критерий Крускала – Уоллеса. Для попарного сравнения групп проведен U-тест Манна-Уитни и принята поправка Бонферрони, критический уровень значимости принят за 0.0167.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ПО РАЗРАБОТКЕ ОТЕЧЕСТВЕННОГО ОЛЬФАКТОРНОГО ТЕСТА

3.1. Результаты кросс – секционного исследования по оценке узнаваемости наименований на территории Российской Федерации

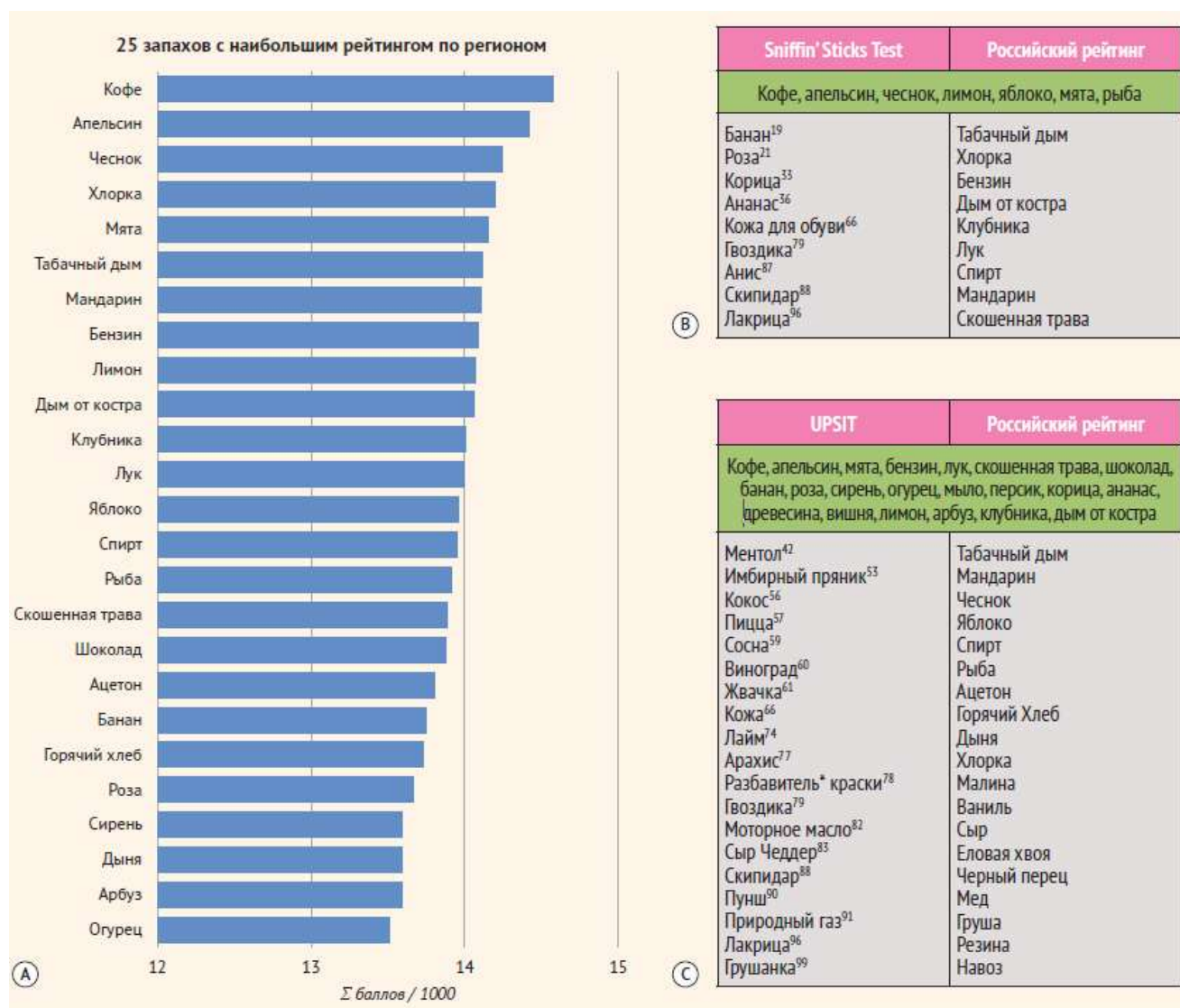
По данным результатов кросс – секционного исследования проведенного по всей России на верхних 25 позициях в порядке убывания расположились наименования: кофе, апельсин, чеснок, хлорка, мята, табачный дым, бензин, мандарин, лимон, дым от костра, лук, клубника, яблоко, спирт, рыба, скошенная трава, шоколад, ацетон, банан, горячий хлеб, роза, сирень, дыня, арбуз, огурец. На последних 10 – позициях рейтинга: шафран, сандал, мускус, лемонграсс, жаренный каштан, лакрица, конопля, пачули, иланг – иланг, амбра.

Ряд позиций зарубежных тестов (UPSIT, Sniffin'sticks test) оказались неузнаваемыми для жителей Российской Федерации.

В UPSIT который в оригинальной версии включает в себя 40 запахов, только 21 наименование находится на первых 40 позициях Российского рейтинга, что составляет всего 52,5 %. К ним относятся: кофе, апельсин, дым от костра, мята, скошенная трава, банан, клубника, лимон, бензин, лук, шоколад, арбуз, персик, ананас, вишня, корица, сирень, мыло, древесина, роза и огурец. Стоит отметить, что 10 запахов являются наименее узнаваемыми для жителей нашей страны и располагаются ниже 75 позиции рейтинга: арахис, гвоздика, моторное масло, сыр чеддер, разбавитель для краски, природный газ, пунш, скипидар, лакрица, грушанка.

Из 16 запахов набора для оценки идентификационной способности обоняния Sniffin'sticks test всего 7 наименований находятся на первых 16 позициях Российского рейтинга: кофе, апельсин, чеснок, мята, лимон, яблоко и рыба. В процентном соотношении - 43 %. Также 3 запаха – кожа для обуви, ананас, корица, располагаются ниже 25 – позиции Российского рейтинга (верхний квартиль).

Наименьшую узнаваемость из этого набора продемонстрировали 4 запаха (гвоздика, анис, лакрица, скипидар), поскольку располагаются ниже 75 – позиции рейтинга (Рисунок 13).



Примечание: А - запахи с наибольшим рейтингом узнаваемости (первые 25 позиций) по всем регионам Российской Федерации; В – общие (выделение зеленым) и различающиеся запахи Российского рейтинга с 3 – м этапом идентификации «Sniffin' Sticks Test»; С – общие (выделение зеленым) и различающиеся запахи Российского рейтинга с тестом «UPSIT».

Верхние индексы – позиция в Российском рейтинге.

Рисунок 13 – Оценка узнаваемости запахов у населения Российской Федерации

Результаты, полученные по каждому Федеральному округу в России, демонстрируют, что есть 10 наименований запахов, хорошо узнаваемых во всех округах. К ним относятся: апельсин, чеснок, хлорка, мята, кофе, чеснок, спирт,

яблоко, лимон, скошенная трава. Эти названия располагаются на первых 25 позициях рейтинга (Рисунок 14).

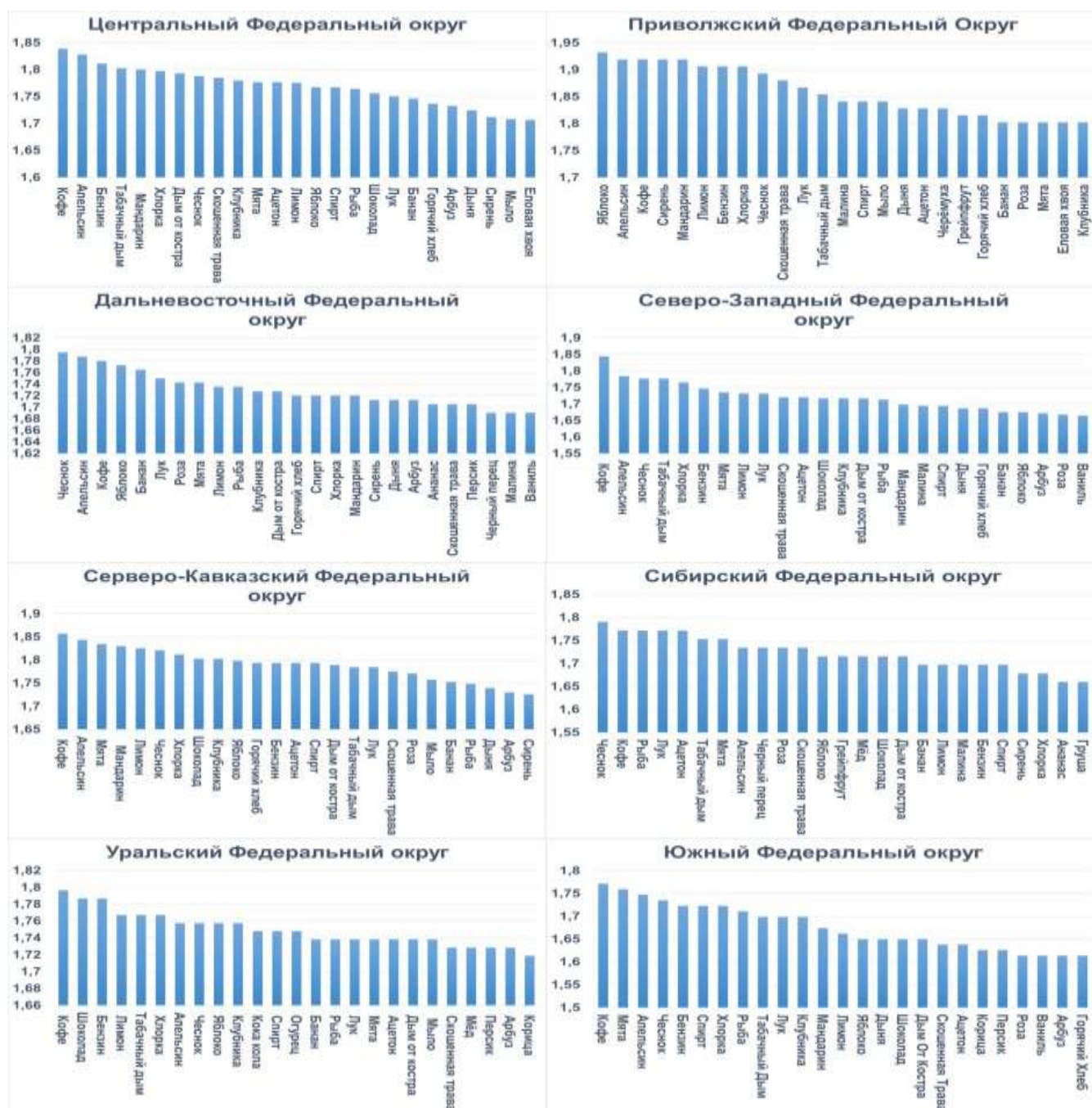


Рисунок 14 – График расположения одорантов верхнего квартиля (первые 25 наиболее узнаваемых запахов) в 8 федеральных округах Российской Федерации

Есть наименования запахов, которые являются узнаваемыми в 7 из 8 федеральных округах: табачный дым, ацетон, бензин, дым от костра, клубника, рыба, банан, роза. Некоторые наименования являются узнаваемыми только в одном из округов нашей страны: кока – кола (напиток); огурец – Уральский федеральный

округ; груша – Сибирский федеральный округ; черёмуха – Приволжский федеральный округ. Есть также наименования, узнаваемые только в 2 – х федеральных округах: еловая хвоя (Приволжский и Центральный); мёд (Сибирский и Уральский); чёрный перец (Дальневосточный и Сибирский); грейпфрут (Сибирский и Приволжский); ананас (Дальневосточный и Сибирский); корица (Южный и Уральский) Визуальные изображения рейтингов по каждому федеральному округу продемонстрированы в виде графиков (Рисунок 14).

3.2. Результаты валидации отечественного обонятельного теста на здоровых добровольцах

В исследовании по валидации отечественного обонятельного теста приняли участие 150 здоровых добровольцев: 83 женщины и 67 мужчин, что в процентном отношении составило 55,3% и 43,7 % соответственно. Участники проживали в 47 различных городах нашей страны. Средний возраст испытуемого составил около 35 лет ($Mdn=35.50 [27.00;48.25]$) (Рисунок 15).



Рисунок 15 – Распределение баллов при оценке пороговой способности обоняния с использованием отечественного обонятельного теста

По данным результатов при оценке пороговой способности обоняния разработанным ольфакторным тестом у 150 здоровых добровольцев было выявлено следующее распределение баллов: 25 баллов – 2 человека; 24 балла – 5 человек; 23 балла – 8 человек; 22 балла – 55 человек; 21 балл – 40 человек; 20 баллов – 20

человек; 19 баллов – 10 человек; 18 баллов – 6 человек; 17 баллов – 4 человека; 16 и менее баллов – 0 человек. Исходя из полученных данных границы диапазона для пороговой способности обоняния в норме составляют 17 – 22 балла (Рисунок 15).

При оценке идентификационной способности обоняния разработанным тестом были получены следующие результаты: 20 баллов – 80 человек; 19 баллов – 50 человек; 18 баллов – 15 человек; 17 баллов – 5 человек; 17 баллов и менее – 0 человек. Исходя из полученных данных определены границы диапазона идентификационной способности обоняния в норме – 17 – 20 баллов (Рисунок 16).



Рисунок 16 – Распределение баллов при оценке идентификационной способности обоняния Отечественным обонятельным тестом

При проведении сравнительного исследования с использованием набора пахучих веществ (пищевых синтетических ароматизаторов), соответствующих зарубежному аналогу Sniffin'sticks test были получены следующие результаты.

При оценке идентификационной способности обоняния отечественным обонятельным тестом 80 человек допустили 0 ошибок, 50 человек – 1 ошибку; 15 человек – 2 ошибки; 5 человек – 3 ошибки. В то время как при оценке обоняния набором запахов аналогичных Sniffin'sticks test 10 человек допустили 1 ошибку, 20 человек – 2 ошибки; 80 человек – 3 ошибки; 30 человек – 4 ошибки; 10 человек – 5 ошибок (Рисунок 17).

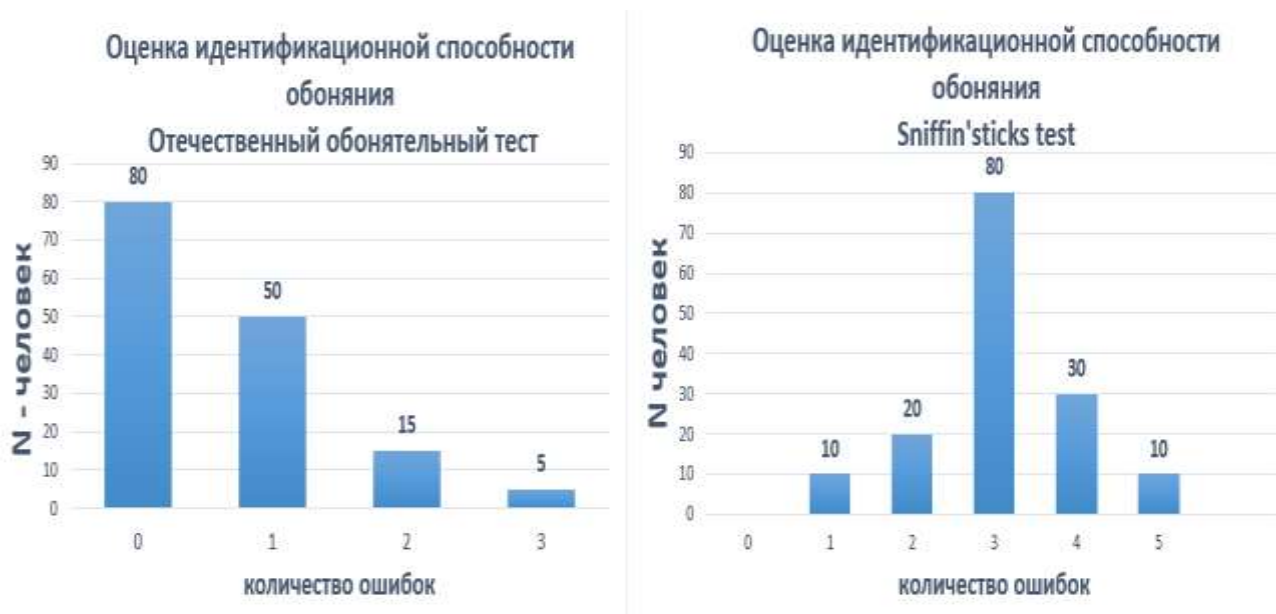


Рисунок 17 – Оценка идентификационной способности обоняния Отечественным обонятельным тестом и набором запахов идентичных Sniffin'sticks test

По результатам проведённого исследования при оценке идентификационной способности обоняния набором запахов аналогичных Sniffin'sticks test 80% здоровых добровольцев совершили от 3 и более ошибок, в то время как при оценке обоняния разработанным тестом 100% участников допустили 3 ошибки и менее, что свидетельствует о более высокой узнаваемости запахов, включенных в тест (Рисунок 17).

Узнаваемость каждого запаха в разработанном ольфакторном тесте в процентном соотношении составила от 94% до 97,9%. В наборе запахов аналогичных Sniffin'sticks test 3 запаха были наименее узнаваемы жителями нашей страны: лакрица (52%); обувная кожа или «кожаное изделие» (30%); скипидар (24,67%) (Таблица 2). Разработанный ольфакторный тест был валидирован относительно набора пахучих веществ идентичных этапу для оценки идентификационной способности обоняния зарубежного аналога Sniffin'sticks test.

Корреляция Спирмена между значениями точности разработанного теста (17 – 20; 85.00% - 100.00%) и набора идентичного зарубежному аналогу (11 – 16; 68.75% - 100,00%) не выявила статистически значимых различий $r_s=0.065$, $p=0.432$.

Таблица 2 – Узнаваемость каждого запаха в процентном соотношении отечественного обонятельного теста и набора ароматизаторов идентичных запахам для оценки идентификационной способности обоняния Sniffin'sticks test

Узнаваемость запахов в процентном соотношении (%)			
Отечественный обонятельный тест		Набор запахов для оценки идентификации Sniffin'sticks test	
Запах	Узнаваемость (%)	Запах	Узнаваемость (%)
Кофе	97,33	Апельсин	100,00
Апельсин	98,67	Обувная кожа	30,00
Чеснок	97,33	Корица	92,67
Мята	95,33	Перечная мята	96,67
Мандарин	96,00	Банан	93,33
Лук	94,67	Лимон	75,33
Клубника	96,67	Лакрица	52,00
Лимон	96,67	Скипидар	24,67
Яблоко	95,33	Чеснок	98,00
Спирт	96,00	Кофе	100,00
Скошенная трава	96,67	Яблоко	90,00
Рыба	98,00	Гвоздика	94,00
Шоколад	95,33	Ананас	76,67
Банан	97,33	Роза	95,33
Роза	97,33	Анис	89,33
Дыня	96,67	Рыба	95,33
Огурец	98,00		
Малина	98,67		
Ваниль	97,33		
Арбуз	97,33		

Полученные результаты демонстрируют наличие не меньшей эффективности при оценке обоняния разработанным тестом, в сравнении с набором идентичным запахам для оценки идентификационной способности обоняния Sniffin'sticks test. Стоит отметить, что показатели точности зарубежного аналога были ниже 81.25% [75.00%;81.25%], в сравнении с отечественным обонятельным тестом $Mdn = 100.00\%$ [95.00%;100.00%]. Эта разница была статистически значимой $z = -10,518$, $p < 0.001$, $r = 0.859$ (Рисунок 18).

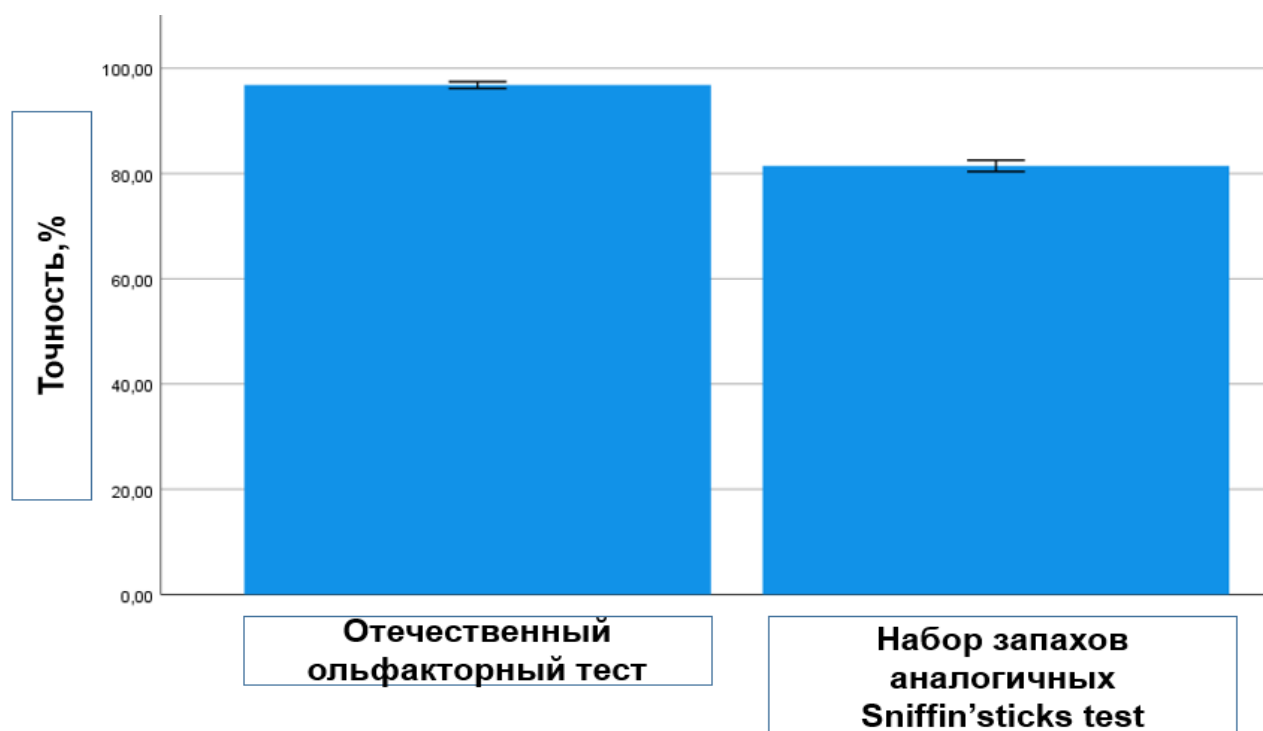


Рисунок 18 – Точность отечественного обонятельного теста и набора идентичного запахам Sniffin'sticks test, с указанием 95% ДИ

При сравнении точности тестов по полу не было выявлено статистически значимой разницы. При оценке точности для разработанного отечественного теста у мужчин точность $Mdn = 100.00\%$ [95.00%;100.00%] незначительно отличалась от точности для женщин $Mdn = 95.00\%$ [95.00%;100.00%]. Эта разница была не значимой $N=0.723$, $p = 0.395$. При оценке точности для набора запахов идентичных зарубежному аналогу у мужчин также точность $Mdn = 81.25\%$ [75.00%;87.50%] незначительно отличалась от точности для женщин $Mdn = 81.25\%$ [75.00%;81.25%]. Эта разница была не значимой $N=0.009$, $p = 0.924$.

3.3. Результаты клинического исследования по оценке возможности использования отечественного обонятельного теста при типовых формах нарушения обоняния

В исследовании приняло участие 100 пациентов с типовыми формами нарушения обоняния (острый риносинусит, полипозный риносинусит и

постинфекционная дисфункция обоняния). В группе пациентов с острым риносинуситом среди 50 человек приняли участие в исследовании 26 мужчин и 24 женщины, что составило 52% и 48 % соответственно. В каждой из групп пациентов с полипозным риносинуситом и постинфекционной дисфункцией обоняния 13 человек из 25 были мужского пола, что составило 52% (Таблица 3).

Таблица 3 – Характеристика групп

Группа	Пол, мужчин	Возраст, лет, среднее значение	Возраст, лет, стандартное отклонение	Возраст, лет, Q1	Возраст, лет, Mdn	Возраст, лет, Q3
Острый риносинусит	26 (52%)	32.28	12.79	27.75	37.00	46.00
Полипозный риносинусит	13 (52%)	42.64	12.95	32.00	40.00	54.50
Постинфекционная дисфункция обоняния	13 (52%)	37.92	11.44	29.50	36.00	44.50

По результатам проведенного исследования у всех 3 – х групп пациентов была выявлена обонятельная дисфункция.

В группе пациентов с острым риносинуситом средний возраст испытуемого составил 32 года. Mdn возраста = 37 лет. На момент осмотра при оценке выраженности жалоб ВАШ получено следующее распределение баллов: от 4 до 7 баллов и от 8 до 10 баллов, Mdn = 7.0 [6.0; 8.0], что соответствует средней и тяжелой степени тяжести. При оценке пороговой способности обоняния отечественным

ольфакторным тестом распределение баллов составило от 6 до 15 баллов, $Mdn = 10.0$ [9.0; 11.0], что указывает на наличие её снижения. При оценке идентификационной способности обоняния полученные баллы находились в диапазоне значений от 17 до 20 баллов, $Mdn = 19.0$ [18.0; 19.0], что соответствует норме.

Корреляционная связь между пороговой и идентификационной способностью обоняния при оценке отечественным обонятельным тестом отсутствовала, $r_s = -0,170$, $p = 0.238$. В то время как между результатами по оценке интенсивности жалоб ВАШ и оценке пороговой способности обоняния отечественным обонятельным тестом была выявлена сильная корреляционная связь, $r_s = -0,925$, $p < 0,001$. Полученные данные свидетельствуют о наличии взаимосвязи между интенсивностью жалоб и снижением пороговой способности обоняния у пациентов.

У пациентов с острым риносинуситом через 14 дней после курса проведённого лечения распределение баллов при оценке интенсивности жалоб по ВАШ составило от 0 до 3 – х баллов, $Mdn = 0.0$ [0.0; 1.0], что соответствует лёгкой степени субъективной выраженности жалоб. При оценке пороговой способности обоняния отечественным обонятельным тестом все показатели находились в пределах нормальных значений: от 17 до 25 баллов, $Mdn = 22.00$ [20.0; 22.0].

Стоит отметить, что между показателями выраженности жалоб по ВАШ и оценки пороговой способности обоняния разработанным тестом сохранялась сильная корреляционная связь: $r_s = -0,740$, $p < 0,001$ (Рисунок 19). Полученные данные свидетельствуют о наличии взаимосвязи между интенсивностью жалоб и снижением пороговой способности обоняния у пациентов.

При сравнении групп пациентов с острым риносинуситом во время заболевания и после курса проведённого лечения полученные данные по ВАШ статистически значительно отличались, $z = -6.276$, $p < 0.001$, $r = -0.89$.



Примечание: красным пунктиром обозначен диапазон нормы для пороговой способности обоняния.

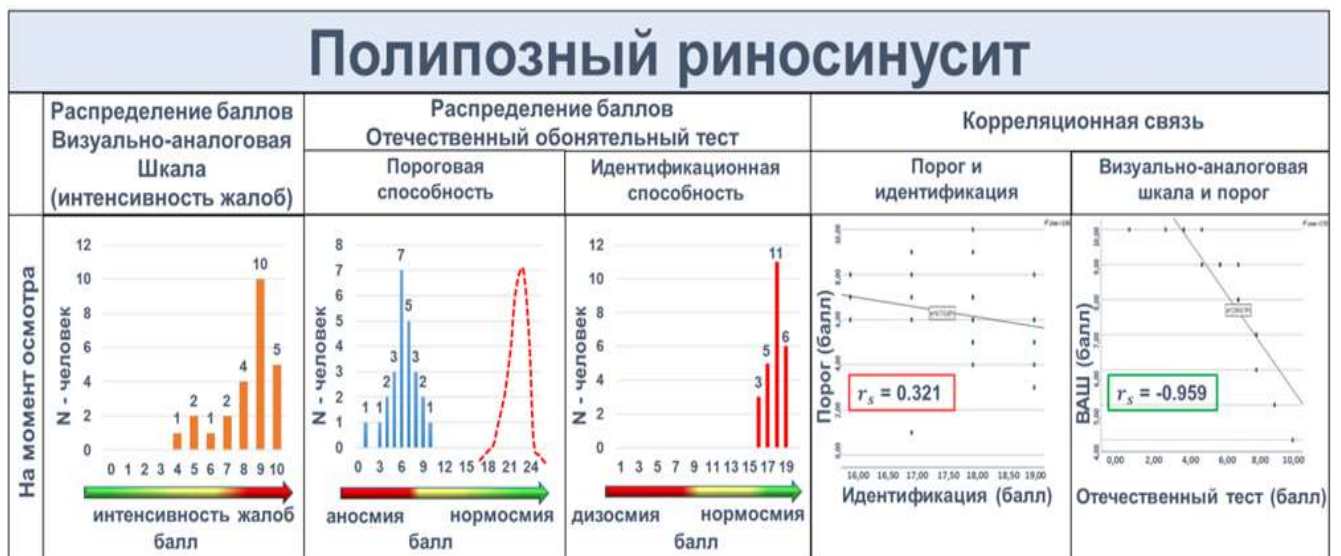
Рисунок 19 – Результаты исследования у пациентов с острым риносинуситом на момент осмотра и через 14 дней после курса проведённого лечения: оценка выраженности жалоб ВАШ; оценка пороговой и идентификационной способности обоняния отечественным обонятельным тестом, корреляционная связь между пороговой и идентификационной способностью обоняния, корреляционная связи между ВАШ и пороговой способностью обоняния

Пороговая способность также значимо различалась, $z = -6.350$, $p < 0.001$, $r = -0.90$. В тоже время идентификационная способность не отличалась значимо между двумя временными точками, $z = -1.265$, $p = 0.206$ (Таблица 4).

Таблица 4 – Результаты теста Уилкоксона в группе пациентов с острым риносинуситом: во время заболевания и через 14 дней после проведённого лечения

Показатель	Острый риносинусит	
	Во время заболевания	Через 14 дней после проведённого лечения
ВАШ	Mdn=7.0 [6.0; 8.0]	Mdn=0.0 [0.0; 1.0]
Пороговая способность	Mdn=10.0 [9.0; 11.0]	Mdn=22.00 [20.0; 22.0]
Идентификационная способность	Mdn=19.0 [18.0; 19.0]	Mdn=19.0 [18.0; 19.0]

В группе пациентов с полипозным риносинуситом средний возраст испытуемого составил 42 года. Mdn возраста = 40 лет. На момент осмотра при оценке выраженности жалоб по шкале ВАШ было получено следующее распределение баллов: от 4 до 7 и от 8 до 10, Mdn=9.0 [7.5; 9.0], что соответствует средней и тяжелой степени тяжести. При оценке пороговой способности обоняния отечественным обонятельным тестом баллы находились в диапазоне значений от 1 – го до 10 – ти, Mdn=6.0 [5.0; 7.5], что соответствует её снижению. При оценке идентификационной способности обоняния распределение баллов было следующим: 16 баллов – 3 человека, от 17 до 20 баллов - 22 человека, Mdn=18.0 [17.0; 18.5], что в процентном соотношении составило 12% и 88% соответственно. Исходя из полученных данных у 12 % пациентов выявлено незначительное снижение идентификационной способности обоняния (Рисунок 20).



Примечание: красным пунктиром обозначен диапазон нормы для пороговой способности обоняния.

Рисунок 20 - Результаты исследований в группе пациентов с полипозным риносинуситом: оценка интенсивности жалоб по шкале ВАШ; оценка пороговой и идентификационной способности обоняния отечественным ольфакторным тестом; корреляционная связь между пороговой и идентификационной способностью обоняния, между оценкой интенсивности жалоб по ВАШ и пороговой способностью обоняния

В группе пациентов с полипозным риносинуситом корреляционная связь между пороговой и идентификационной способностью обоняния при оценке

отечественным обонятельным тестом отсутствовала: $r_s = -0,120$, $p=0,405$. В то время как между оценкой интенсивности жалоб по ВАШ и оценкой пороговой способности обоняния отечественным ольфакторным тестом была отмечена сильная корреляционная связь: $r_s = -0,959$, $p<0,001$ (Рисунок 20). На основании полученных данных можно сделать вывод о наличии взаимосвязи между уровнем интенсивности жалоб и снижением пороговой способности обоняния у пациентов.

В группе пациентов с постинфекционной дисфункцией обоняния средний возраст испытуемого составил 37 лет. Mdn возраста = 36. На момент осмотра при оценке интенсивности жалоб по ВАШ можно выделить 3 группы. В первой группе распределение баллов составило от 1 до 3, что соответствует лёгкой степени тяжести. Во второй группе полученный диапазон баллов составил от 5 до 6, что соответствует средней степени тяжести. В третьей группе распределение баллов составило от 8 до 10, что соответствует тяжёлой степени тяжести. $Mdn = 6.0$ [3.0; 9.0]. При оценке пороговой способности обоняния отечественным обонятельным тестом можно также выделить 3 группы. В первой группе распределение составило от 1 до 7 баллов – 10 человек. Во второй группе: от 9 до 11 баллов – 5 человек. В третьей группе: от 14 до 16 баллов – 10 человек. $Mdn=10.0$ [5.0; 14.5]. Все полученные значения соответствуют снижению пороговой способности обоняния. При оценке идентификационной способности обоняния отечественным обонятельным тестом у 9 пациентов баллы находятся в диапазоне значений от 10 до 16 баллов и соответствуют снижению идентификации запахов. В то время как у 16 пациентов баллы распределены в диапазоне от 17 до 20, что соответствует норме. Исходя из полученных результатов можно сделать вывод о том, что у некоторых пациентов было выявлено снижение идентификационной способности обоняния, в то время как у 64% пациентов показатели находятся в пределах нормальных значений (Рисунок 21).

У пациентов с постинфекционной дисфункцией между результатами по оценке пороговой и идентификационной способности обоняния отечественным обонятельным тестом была выявлена сильная корреляционная связь: $r_s = 0,977$, $p<0,001$. Полученные данные свидетельствуют о том, что у пациентов с данной

патологией возможно снижение идентификационной способности обоняния за счёт изменения порога [6].



Рисунок 21 - Результаты исследований в группе пациентов с постинфекционной дисфункцией обоняния: оценка интенсивности жалоб по шкале ВАШ; оценка пороговой и идентификационной способности обоняния отечественным ольфакторным тестом; корреляционная связь между пороговой и идентификационной способностью обоняния, между оценкой интенсивности жалоб по ВАШ и пороговой способностью обоняния

Между результатами ВАШ и пороговой способностью также была выявлена сильная корреляционная связь: $r_s = 0,983$, $p < 0,001$ (Рисунок 21). Наличие сильной корреляционной связи свидетельствует о взаимосвязи между наличием у пациента жалоб различной степени интенсивности и снижением пороговой способности обоняния. При сравнительном анализе данных между группами пациентов в целом (критерий Крускала-Уоллеса) все показатели статистически значимо различались: ВАШ - $N=14.801$, $p < 0.001$; оценка пороговой способности - $N=27.061$, $p < 0.001$; оценка идентификационной способности - $N=13.063$, $p = 0.001$.

При попарном сравнении групп пациентов с острым риносинуситом и полипозным риносинуситом интенсивность жалоб и снижение пороговой способности обоняния было более выраженным во второй группе (Таблица 5).

Данные подтверждаются наличием статистически значимых различий по всем трем показателям: ВАШ ($p < 0.001$); пороговой способности обоняния ($p < 0.000$) и идентификационной способности обоняния ($p < 0.000$).

Таблица 5 – Результаты попарных сравнений показателей с применением U-теста Манна-Уитни в группах заболеваний: острый риносинусит, полипозный риносинусит и постинфекционная дисфункция обоняния). Зелёным обозначены статистически значимые показатели, желтые – близкие к статистически значимым, красные – не значимы

Группа пациентов		ВАШ	Отечественный ольфакторный тест	
			Пороговая способность	Идентификационная способность
Острый риносинусит и полипозный риносинусит	W_s	324.500	102.500	330.000
	Z	-3.433	-5.932	-3.567
	p	0.001	0.000	0.000
	r	-0.396	-0.685	-0.412
Острый риносинусит и постинфекционная дисфункция обоняния	W_s	488.000	602.500	419.000
	Z	-1.558	-0.255	-2.422
	p	0.119	0.798	0.015
	r	-0.180	-0.030	-0.280
Полипозный риносинусит и постинфекционная дисфункция обоняния	W_s	158.500	190.000	286.500
	Z	-3.041	-2.389	-0.515
	p	0.002	0.017	0.606
	r	-0.43005	-0.33785	-0.07285

В тоже время при попарном сравнении групп пациентов как с острым риносинуситом, так и с полипозным риносинуситом и группы пациентов с постинфекционной дисфункцией обоняния полученные значения находились в диапазоне близком к статистически значимым или не были статистически значимы (Таблица 5).

Вероятно, полученные результаты связаны с широким диапазоном распределения баллов при оценке обоняния в группе с постинфекционной ольфакторной дисфункцией.

Таблица 6 – Значения Mdn во время заболевания при типовых формах нарушения обоняния для показателей: ВАШ, пороговая способность и идентификационная способность обоняния

Показатель	Острый риносинусит	Полипозный риносинусит	Постинфекционная дисфункция обоняния
ВАШ	Mdn=7.0 [6.0; 8.0]	Mdn=9.0 [7.5; 9.0]	Mdn=6.0 [3.0; 9.0]
Пороговая способность	Mdn=10.0 [9.0; 11.0]	Mdn=6.0 [5.0; 7.5]	Mdn=10.0 [5.0; 14.5]
Идентификационная способность	Mdn=19.0 [18.0; 19.0]	Mdn=18.0 [17.0; 18.5]	Mdn=18.0 [14.5; 19.0]

Квартильный размах Mdn данных по ВАШ - [3.0; 9.0]; пороговой способности обоняния - [5.0; 14.5]; идентификационной способности обоняния - [14.5; 19.0] был более широким, чем у пациентов двух других групп (Таблица 6).

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диагностика обонятельной дисфункции остается актуальной проблемой, в связи с тем, что расстройства обоняния не только влияют на качество жизни пациента, но и являются маркером множества различных заболеваний. Несмотря на большое разнообразие имеющихся методов выявления расстройств обонятельного анализатора на данный момент на территории Российской Федерации отсутствует способ, который можно было бы использовать в ежедневной клинической практике.

Целью нашего исследования было разработать отечественный обонятельный тест, оценивающий пороговую и идентификационную способности обоняния, все термины и запахи которого узнаваемы и адаптированы к населению нашей страны.

Ранее в проведённых зарубежных исследованиях неоднократно подчеркивалась необходимость культурной адаптации существующих тестов перед их применением. Это связано с тем, что наличие неузнаваемых терминов и ароматов в тесте может привести к получению ложноположительных результатов при проведении диагностики [48]. Именно поэтому одной из первых задач исследования было определить узнаваемые наименования для населения нашей страны. С этой целью было опрошено 3000 человек из 8 федеральных округов Российской Федерации. Данное исследование на территории нашей страны было выполнено впервые. По данным литературы наименование, которое является знакомым для >75 – 80% респондентов расценивается как узнаваемое. Основой для оценки узнаваемости запаха, послужила 5 – бальная шкала Лайкерта. Ранее данная шкала уже применялась в зарубежных исследованиях по адаптации существующих тестов (SST, Иран) и создании собственных методов (Chinese Smell Identification Test, Китай) [45,51]. Стоит отметить, что Россия является большим и многонациональным государством в связи с этим выборка была равномерно распределена по 8 федеральным округам. Подобное распределение выборки ранее было выполнено в Китае, поскольку эта страна также подразделяется на несколько провинций (восточная – 70 человек; центральная – 46 человек; северная – 95

человек и др.) [51]. В анкете было перечислено 100 наименований запахов, включающих названия ароматов зарубежных аналогов для оценки идентификационной способности обоняния SST и UPSIT, а также запахов, встречающихся в повседневной жизни населения нашей страны.

На основании полученных результатов был сформирован рейтинг узнаваемости 100 наименований запахов РФ как для всей страны, так и для каждого региона по отдельности. При анализе полученных результатов были определены 25 самых узнаваемых наименований запахов для всей страны, занимающих верхние позиции рейтинга: кофе, апельсин, чеснок, хлорка, мята, табачный дым, бензин, мандарин, лимон, дым от костра, лук, клубника, яблоко, спирт, рыба, скошенная трава, шоколад, ацетон, банан, горячий хлеб, роза, сирень, дыня, арбуз, огурец.

Стоит отметить, что при анализе рейтингов по каждому региону были выявлены и региональные различия. Например, 10 наименований запахов, располагающихся на верхних 25 позициях общего рейтинга, были узнаваемы для всех регионов. В то время как 8 наименований оказались узнаваемы в 7 из 8 округов и 11 наименований запахов, которые узнаваемы в одном или двух округах. К примеру, наименование запаха «огурец» располагается среди 25 верхних позиций общего рейтинга по стране, хотя является узнаваемым только для одного федерального округа (Уральский федеральный округ). К таким запахам относится и наименование «сирень», которое узнаваемо в 3 –х из 8 – ми федеральных округов (Сибирский, Приволжский, Северо – Кавказский). Полученные данные могут послужить основой для разработки и создания обонятельных тестов, учитывающих особенности каждого округа.

Также нами была проведен анализ полученных результатов по оценке узнаваемости наименований запахов зарубежных аналогов UPSIT и SST. При анализе полученных данных 43,75% (7 из 16) наименований запахов SST и 25% (10 из 40) UPSIT не входят в верхние 25 – позиций рейтинга оценки узнаваемости наименований по нашей стране. Стоит отметить, что 4 запаха (гвоздика, анис, лакрица, скипидар) из SST находятся ниже 75 – ой позиции рейтинга, что позволяет сделать предположение о неузнаваемости этих наименований для жителей РФ.

Окончательный вывод возможно сделать только при проведении клинического исследования, что на данный момент не представляется возможным в виду отсутствия регистрации UPSIT и SST на территории России, в качестве медицинских изделий. На данный момент UPSIT официально используется в многоцентровых клинических исследованиях.

На основании полученных результатов кросс – секционного исследования следующим этапом была произведена разработка и создание отечественного обонятельного теста. Существующие аналоги оценивают одну из способностей обоняния – UPSIT, PBCC или все три, как в SST. Исходя из данных, полученных в исследовании С. Rumeau и соавт. оценка пороговой и идентификационной способности обоняния обладает такой же диагностической ценностью, как и оценка всех трёх способностей обоняния [118]. В связи с этим разработанный тест оценивает две способности обоняния и включает в себя 2 панели: 1-ая для оценки пороговой способности обоняния, 2-ая для оценки идентификационной способности обоняния.

Для оценки пороговой способности обоняния сначала был осуществлен подбор основного химического компонента. В зарубежных методах диагностики с этой целью используются различные вещества: *n* – бутанол, фенилэтиловый спирт, изопропиловый спирт, пиридин и др. Самым распространённым и наиболее часто используемым среди них является *n* – бутанол, что и послужило основанием для его выбора. Нами было проведено исследование по получению оптимальных разведений для оценки пороговой способности обоняния. По данным полученных результатов при оценке пороговой способности обоняния у 25 здоровых добровольцев нижняя граница нормальной пороговой способности обоняния зафиксирована при 0,0930% концентрации *n* – бутанола, поскольку при этой концентрации вещество идентифицировали 80 и более % участников. В данной работе при определении верхней границы концентрации *n*-бутанола пороговой оценки обоняния мы использовали 25 последовательно увеличивающихся концентраций разведений бутанола от нижней границы теста. Данное число выбрано исходя из 16 разведений, использующихся в Sniffin sticks test и увеличено

на 9. Потенциально увеличение количества разведений может расширить диагностические возможности теста за счет уменьшения шага разведения и повышения верхней границы, однако данное положение требует доказательства в рандомизированном испытании, в настоящее время проведение которого не представляется возможным ввиду отсутствия регистрации Sniffin Sticks test на территории Российской Федерации в качестве медицинского изделия. Избыточное уменьшение шага и введение большего количества разведений также представляется нецелесообразным ввиду увеличения длительности тестирования. Верхняя граница нормальной пороговой способности обоняния в данном тесте составила 7,178 % и была узнаваема 100% здоровых добровольцев.

При разработке панели для оценки идентификационной способности обоняния был осуществлен подбор ароматических веществ в соответствии с наименованиями. Наименования были отобраны на основании результатов ранее проведенного кросс – секционного исследования. Всего были рассмотрены 20 верхних позиций рейтинга. Некоторые запахи из них являлись токсичными (бензин, ацетон, хлорка, табачный дым) или их транспортировка и изготовление были затруднены на территории нашей страны (сирень, горячий хлеб, дым от костра). В связи с этим была произведена замена этих наименований на ближайшие более низкие позиции рейтинга: дыня, арбуз, огурец, малина, ваниль, роза.

К каждому термину осуществлялся подбор вещества при участии 25 здоровых добровольцев. По данным учёных Jonas K. Olofsson и Jay A. Gottfried запахи, которые состоят из нескольких основных компонентов сложнее идентифицировать [99]. Синтетические ароматизаторы возможно лучше передают ароматическую композицию, но являются сложной смесью веществ, поэтому ко всем наименованиям сначала был осуществлен подбор моноаромата или монокомпонента. Монокомпонент – это запах представленный одним составляющим веществом (спирт – этанол). К тем наименованиям, к которым подобрать монокомпонент не представлялось возможным был осуществлен подбор нескольких вариантов сертифицированных синтетических ароматизаторов пищевой и парфюмерной промышленности. В исследовании здоровым

добровольцам необходимо было послушать предложенные монокомпоненты и ароматизаторы, сопоставить их с наименованием и оценить степень соответствия в баллах. Все полученные баллы в конечном итоге суммировались и были переведены в процентное соотношение. Ароматические вещества с наибольшим процентом узнаваемости были включены в тест.

Стоит отметить, что, исходя из данных, полученных в зарубежных исследованиях узнаваемым, считается аромат, который идентифицировали >75% испытуемых [45]. При анализе полученных результатов большинство монокомпонентных веществ продемонстрировали высокую степень соответствия наименованию, поскольку она составила >75%. К примеру, этанол (спирт) идентифицировали 100% участников. Но такое наименование как «скошенная трава», к которой был осуществлен подбор вещества «цис – 3 – гексенол» продемонстрировал наименьшую степень соответствия 64%. Возможно, это связано с тем, что в природе этот запах включает в себя несколько компонентов, поэтому его представление одним базовым компонентом не является достаточным для его идентификации. По результатам проведённого исследования наибольшей степенью соответствия > 85% обладали синтетические ароматизаторы: апельсин №2 (96%); арбуз (96%); малина (92%) и др.

Таким образом в панель для оценки идентификационной способности обоняния были включены вещества с наибольшей степенью соответствия среди синтетических ароматизаторов и монокомпонентов, а именно 19 ароматизаторов - Апельсин № 2 (96%); Арбуз (96%); Банан №2 (92%); Дыня Канталупа (92%); Клубника № 3 (96%); Кофе Капучино С (100%); Лук зелёный (86%); Малина сладкая (92%); Мята С (96%); Мандарин (88%); Огурец Свежий (88%); Роза С (92%); Рыба белая (92%); Трава Зелёная (88%); Чеснок (96%); Шоколад С (96%); Яблоко зелёное (96%); лимон (96%); Ваниль – бурбон (96%) и 1 монокомпонент – этанол (100%).

Далее была произведена разработка буклета для оценки идентификационной способности обоняния. К каждому запаху предлагается 4 варианта ответа (дескриптора), представленных изображениями и подписями к ним, один из

которых является правильным ответом. В существующих зарубежных аналогах (SST, UPSIT), чаще всего используется 3 отвлекающих фактора от правильного варианта ответа [72,129]. По данным исследования Negoias S., Troeger C. и соавт. количество отвлекающих факторов влияет на идентификацию запаха. В группе пожилых пациентов было выявлено большее количество неправильных ответов, при увеличении количества отвлекающих факторов до 6 – ти [86]. В связи с чем при разработке теста мы использовали 4 варианта ответа из которых - 1 правильный ответ и 3 отвлекающих фактора.

При подборе дескрипторов также важно учитывать из каких основных компонентов состоит запах предложенного варианта ответа. При наличии одинаковых компонентов идентификация аромата может вызывать затруднение у испытуемого. Такие данные были получены в том числе при культурной адаптации SST для населения РФ учеными Варвянской А.В., Каспранской Г.Р. и соавт. К одному из маркеров этапа для оценки идентификационной способности обоняния были предложены варианты ответа «лимон» и «грейпфрут». По результатам проведённого исследования 45,5% здоровых добровольцев путали между собой эти два наименования. Возможно, это было связано с тем, что основой цитрусовых ароматов являются такие вещества, как «лимонен» или «цитраль», в связи с чем их идентификация была затруднена. Другой причиной могло являться то, что данные наименования относятся к одному подсемейству растений «цитрусовые». Авторами было предложено заменить вариант ответа «грейпфрут» на более контрастный, к примеру «малина» [3].

В набор теста также входят бумажные блоттеры, предназначенные для нанесения ароматов. Во время проведения диагностики на каждый блоттер запах наносится путём кисточки, которая содержится в крышке флаконов. Такой способ был выбран, в связи с легким путём утилизации, экологичностью и доступностью. Также он потенциально обеспечивает снижение вероятности инфекционной контаминации элементов теста, поскольку блоттеры являются одноразовыми.

Тестирование необходимо проводить в помещении без посторонних запахов, исследователь и участник не должны использовать парфюмерные изделия в день

проведения диагностики, на руки исследователя необходимо надеть перчатки и т.д. Данные этапы подготовки также указаны в большинстве инструкций по применению распространённых зарубежных аналогов. Для оценки пороговой способности обоняния был применен «лестничный» подход, которые используется в большинстве тестов. По данным Hummel T., Liu D.T. и соавт. при этом подходе участнику исследования предлагается многократно послушать пахнущее вещество в различных разведениях, до тех пор, пока оно не будет уверенно от дифференцировано от пустого стимула [96]. В разработанной методике в качестве пустого стимула используется дистиллированная вода в отдельном флаконе. При оценке порога участник слушает запах n-бутанола в различных концентрациях, в порядке от меньшей к большей. Результат фиксируется, когда участник отличает вещество от пустого стимула в двух флаконах по порядку.

При оценке идентификационной способности обоняния в зарубежных аналогах UPSIT, SST, CCCRC и др. участнику исследования предлагается послушать аромат и сопоставить его со списком предложенных вариантов ответа. В разработанном тесте применяется аналогичная методика, испытуемому необходимо послушать запах флакона и выбрать соответствующее наименование из предложенных вариантов ответа.

Следующим этапом была проведена валидация отечественного обонятельного теста на 150 здоровых добровольцах и сравнительное исследование по оценке не меньшей эффективности с набором ароматизаторов идентичных зарубежному аналогу SST. Исходя из полученных результатов были определены границы диапазонов нормальной и идентификационной способности обоняния. По данным результатов сравнительного исследования при оценке обоняния разработанным тестом 0 или 1 ошибка была отмечена у 87% участников исследования, в то время как при оценке идентификации зарубежным аналогом 0 или 1 ошибка была допущена 6% участников, данные различия являются статистически значимыми. Полученные данные демонстрируют, что средняя точность разработанного теста при оценке обоняния у жителей нашей страны выше, чем при проведении исследования с использованием запахов аналогичных

набору для оценки идентификации SST. Возможно, это связано с тем, что подобранные к наименованиям зарубежного аналога SST ароматизаторы недостаточно соответствовали оригинальным. Это послужило ограничением при проведении исследования, поскольку оригинальный набор SST недоступен для официального использования на территории РФ. Также стоит отметить, необходимость предварительной культурной адаптации зарубежного аналога перед проведением исследования.

Следующим этапом была проведена оценка возможностей разработанного теста в диагностике ольфакторной патологии у пациентов с типовыми формами нарушения обоняния. Все пациенты были разделены на 3 группы: n=50 (острый риносинусит); n=25 (полипозный риносинусит) и n= 25 (постинфекционная дисфункция обоняния).

В качестве метода сравнения по оценке интенсивности жалоб у испытуемых использовалась ВАШ. Стоит отметить, что градация баллов ВАШ может быть различной. При оценке обонятельной дисфункции у пациентов с Covid – 19 в исследовании Zarachi A., Lianou A.D. и соавт. использовалась 10 – бальная шкала, где 0 – нормальное обоняние; 10 – полная anosmia [151]. При оценке обоняния у пациентов с полипозным риносинуситом в исследовании Alobid I., Calvo-Henríquez C. и соавт. ВАШ представляла собой линейку от 0 до 100 мм, где 0 мм – отсутствие жалоб, а 100 мм – полная потеря обоняния [150]. В практических рекомендациях под редакцией профессора Лопатина А.С. от 2024 года по ольфакторной дисфункции рекомендовано использовать следующую градацию баллов: 0 – полное отсутствие обоняния, а 10 – нормальная способность обоняния [18]. В настоящем исследовании применялась ВАШ, где 0 – 3 балла – легкая степень нарушения обоняния; 4 – 7 баллов - умеренная степень и 8 – 10 – тяжёлая [10]. Данные различия в градациях баллов требуют проведения дополнительных сравнительных исследований для стандартизации метода применения ВАШ при оценке обонятельной дисфункции.

По результатам проведенного исследования обонятельная дисфункция была выявлена во всех 3-х группах пациентов: острый риносинусит, полипозный риносинусит и постинфекционная дисфункция обоняния.

При оценке обоняния отечественным обонятельным тестом у пациентов с острым риносинуситом было выявлено снижение пороговой способности обоняния, без изменения способности идентифицировать аромат. В зарубежных исследованиях в работе Alt J.A., Mace J.C. и соавт. также проводилась оценка обоняния у пациентов с рецидивирующим бактериальным синуситом, с помощью В – SIT (тест для оценки идентификационной способности обоняния, состоящий из 12 запахов). Исходя из данных полученных результатов у 71% участников не было выявлено расстройств обонятельной функции, а именно идентификационной способности обоняния [107]. В исследовании Ciofalo A. и соавт. оценивалась эффективность применения препарата гиалуроната натрия, в качестве дополнительного компонента стандартной тактики лечения у пациентов с острым риносинуситом. Учеными была проведена оценка интенсивности различных симптомов характерных для данной патологии: заложенности и выделений из носа, постназального затёка, лицевой боли, в том числе и обоняния. Исследование обоняния проводилось с помощью ВАШ, с градацией баллов от 0 до 2 (0 баллов – норма; 1 балл – снижение; 2 балла – отсутствие обоняния) и психофизического теста Sniffin'sticks. По результатам проведенного исследования при оценке каждым из методов была выявлена обонятельная дисфункция: ВАШ (1,5 – 2 балла), Sniffin'sticks (TDI <30), что соответствует гипосмии и аносмии [89]. Исходя из данных проведенных исследований можно предположить, что у пациентов с острым риносинуситом присутствует ольфакторная дисфункция, но преимущественно за счет снижения пороговой способности обоняния.

При оценке обоняния разработанным тестом у пациентов с полипозным риносинуситом было отмечено снижение пороговой и идентификационной способности обоняния. Стоит отметить, что у большинства пациентов (88%) идентификационная способность находилась в пределах диапазона нормальных значений. В многоцентровом клиническом исследовании Macchi A., Giorli A. и

соавт. оценили обоняние у 811 пациентов с полипозным риносинуситом. Диагностика обонятельной дисфункции проводилась с использованием Sniffin'sticks. По результатам проведённых исследований у 86% пациентов выявлено расстройство обоняния [125]. Gelardi M. и соавт. провели исследование по оценке взаимосвязи между клеточным составом полипов и наличием у пациентов обонятельной дисфункции. Всего в исследовании приняли участие 62 человека. Диагностика обоняния проводилась, с использованием Sniffin'sticks. По результатам проведённого исследования у 83% испытуемых показатель TDI <30,5, что соответствует наличию гипосмии. При этом также была проведена оценка взаимосвязи наличия нарушений обоняния со степенью обструкции и клеточным составом полипов, с помощью эндоскопии, риноманометрии и цитологического исследования. Исходя из полученных результатов наличие обонятельной дисфункции не зависело от степени обструкции, а возникало с более высокой частотой у пациентов с воспалением в полости носа, обусловленным эозинофильным или тучноклеточным инфильтратом [95].

При оценке обоняния разработанным тестом в группе пациентов с постинфекционной дисфункцией было выявлено снижение порога и идентификации. После анализа распределения полученных баллов пороговой способности обоняния у пациентов данной группы можно выделить 3 степени: 0 – 8 баллов – легкая; 9 – 13 баллов – средняя и 14 – 16 баллов – тяжёлая. Полученные данные коррелируют с результатами, полученными при диагностике с использованием ВАШ. В связи с ростом количества пациентов, с данной патологией после пандемии, ассоциированной с Covid – 19 было проведено множество аналогичных исследований в зарубежных странах. В исследовании Schepens E.J.A и др. проведена оценка обоняния у 77 пациентов. Для диагностики ученые использовали различные методы: опросники (SNOT – 22; VAS; ODQ), психофизический тест (SST) и тесты для оценки вкуса (Taste Strip Test). Исходя из результатов проведённого исследования при оценке обоняния SST показатель TDI составил от 18,25 до 24,75, что указывает на наличие у таких пациентов гипосмии [100]. Buksinska M. и др. в своем исследовании оценивали степень тяжести

расстройств обоняния у 81 пациента. Диагностика проводилась с использованием SST и вкусовых полосок (Taste Strip Test). По результатам проведённого исследования у 86% пациентов было выявлено нарушение обоняния: 52 человека – гипосмия; 18 человек – аносмия. Стоит также отметить, что при анализе результатов оценки пороговой и идентификационной способности обоняния по отдельности, у таких пациентов чаще встречается изменение пороговой функции [102]. По данным нашего исследования в группе пациентов с постинфекционной потерей обоняния отмечалось более выраженное снижение пороговой способности, по сравнению с пациентами с острым и полипозным риносинуситом, а также сильная корреляционная связь между данными пороговой и идентификационной оценки обоняния ($r_s = 0,977$, $p < 0,001$). Эти результаты могут свидетельствовать о том, что снижение восприятия ольфакторного порога может способствовать ухудшению идентификационной способности.

Таким образом, основываясь на результаты проведённых исследований был разработан и валидизирован отечественный обонятельный тест, включающий в себя 20 наиболее узнаваемых запахов для жителей Российской Федерации. С его помощью можно оценить пороговую и идентификационную способности обоняния и выявить наличие расстройств обонятельного анализатора. Данный метод диагностики показал эффективность в диагностике типовых форм ольфакторной патологии (острый риносинусит, полипозный риносинусит, постинфекционная дисфункция обоняния), что позволяет сделать вывод о высоких перспективах его внедрения в ежедневную клиническую практику.

ВЫВОДЫ

1. Наиболее узнаваемыми наименованиями запахов для населения Российской Федерации являются: кофе, апельсин, чеснок, хлорка, мята, табачный дым, бензин, мандарин, лимон, дым от костра, лук, клубника, яблоко, спирт, рыба, скошенная трава, шоколад, ацетон, банан, горячий хлеб, роза, сирень, дыня, арбуз, огурец. Запахи тестов Sniffin' sticks test и UPSIT включают 36% и 48% данного перечня, что подтверждает необходимость культурной адаптации зарубежных тестов.

2. Разработан отечественный обонятельный тест, который включает оценку пороговой способности обоняния, с помощью 25 разведений *n* – бутанола в концентрациях от 0,0930% до 7,178% и оценку идентификационной способности обоняния с помощью 20 ароматизаторов, соответствующих наиболее узнаваемым запахам для населения Российской Федерации. Узнаваемость каждого запаха в разработанном ольфакторном тесте составляет от 94% до 97,9%.

3. При валидации отечественного ольфакторного теста на здоровых добровольцах нижняя граница нормальной пороговой способности обоняния при его применении составляет 17 баллов, диапазон нормальной идентификационной ольфакторной способности 17 – 20 баллов. Средняя точность отечественного теста [95.00%;100.00%], $Mdn = 100.00\%$., статистически значимо выше теста с ароматизаторами, соответствующими Sniffin' sticks test ($p < 0.001$).

4. Оценка возможностей клинического использования разработанного теста показала эффективность его диагностического применения при типовых формах ольфакторной патологии у пациентов с острым и полипозным риносинуситом, постинфекционной дисфункцией обоняния. Во всех группах пациентов при оценке пороговой способности обоняния результаты теста статистически значимо коррелируют со степенью интенсивности жалоб пациентов на нарушения обоняния по ВАШ: острый риносинусит – $r_s = -0,925$; полипозный риносинусит - $r_s = -0,959$; постинфекционная дисфункция обоняния $r_s = 0,983$, при $p < 0,001$.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Полученные в ходе исследований данные об узнаваемости запахов для населения Российской Федерации рекомендуется использовать для разработки новых методов диагностики ольфакторной дисфункции у жителей нашей страны и дальнейшего их применения в клинической практике.
2. При разработке диагностических методов исследования ольфакторной патологии рекомендуется использовать данные Визуально-аналоговой шкалы выраженности обонятельных нарушений, с градацией баллов от 0 до 10 – ти, где от 0 – 3 – легкая степень нарушения обоняния; от 4 – 7 – умеренная степень и от 8 – 10 – тяжёлая в качестве метода сравнения.
3. При исследовании типовых форм ольфакторной патологии (острый риносинусит, полипозный риносинусит и постинфекционная дисфункция обоняния) рекомендуется проводить оценку пороговой и идентификационной способностей обоняния с использованием разведений n-бутанола и запахов разработанного обонятельного теста

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВАШ – визуально – аналоговая шкала

BAST - 24 – Barcelona Smell Test – 24

CCCRC – Connecticut Chemosensory Clinical Research Center olfaction test

OQ - olfactory questionnaire

QOD – questionnaire of olfactory disorders

QOD – NS - questionnaire of olfactory disorders – negative statements

Self-MOQ - Self-Reported Mini Olfactory Questionnaire

SNOT-22 - Sino-Nasal Outcome Test-22

SST – Sniffin’sticks test

UPSIT - University of Pennsylvania Smell Identification Test

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексанян, Ю.С. Методы исследования обоняния: историческая справка и современные тенденции / Ю.С. Алексанян, А.А. Кривопапов, Э.А. Мкртчян // Эффективная фармакотерапия. – 2022. – Т. 18. – № 49. – С. 22–26.
2. Анализ эффективности современных опросников для оценки обоняния / Т.Ю. Владимирова, С.С. Чаплыгин, А.В. Куренков, С.В. Ровнов, Е.Н. Беркович // Российская ринология. – 2024. – Т. 32. – №1 – С. 33-38.
3. Варвянская, А.В. Культуральная адаптация теста на идентификацию запахов Sniffin' Sticks для использования в России / Г.Р. Каспранская, В.В. Козлов // Вестник оториноларингологии. – 2024. – Т. 89. – №3. – С. 36-40.
4. Вахрушев, С. Г. Диагностика функции обоняния у пациентов с хроническим риносинуситом: обзор литературы / С. Г. Вахрушев, А. С. Смбатьян, Ю. С. Корнева // Сибирское медицинское обозрение. – 2022. – №4. – С. 22-27
5. Вахрушев, С.Г. Диагностическая ценность различных методов ольфактометрии / С.Г. Вахрушев, А.С. Смбатьян // Российская оториноларингология. – 2016. – Т. 3. – №82. – С. 48-53.
6. Возможности использования отечественного обонятельного теста в диагностике типовых форм ольфакторной патологии / Г.В. Лебедева, М.В. Свистушкин, Л.В. Селезнева, В.А. Кудрявцева // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2024. – Т. 8 – №8. – С. 470-476.
7. Добрецов, К.Г. Изучение порога обоняния с помощью российской версии Сниффин Стикс теста / К.Г. Добрецов, Д.В. Каширский // Российская ринология. – 2024. – Т. 32. – №1. – С. 6-10.
8. Добрецов, К.Г. Опросник обонятельной дисфункции: русскоязычная адаптация методики Olfactory Questionnaire (OQ, Чон-Вун Ким и др.) / К.Г. Добрецов, Д.В. Каширский // Российская ринология. – 2023. – Т. 3. – №3. – С. 201-205.

9. Морозова, С.В. Обонятельные расстройства у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями / С.В. Морозова, Д.М. Саватеева, Е.И. Петрова // Неврологический журнал. – 2014. – Т. 19. – №1. – С. 4–8.
10. Определение узнаваемости запахов у населения регионов Российской Федерации: кросс-секционное исследование / Г.В. Лебедева, М.В. Свистушкин, Л.В. Селезнева, Е.В. Алексеенко, И.А. Кирш, С.В. Морозова, В.М. Свистушкин // Медицинский совет. – 2023. – №9. – С. 181-188.
11. Отечественный обонятельный тест: разработка и валидизация / Г.В. Лебедева, М.В. Свистушкин, Л.В. Селезнева, В.М. Свистушкин, Ю.Н. Музыченко, А.Ю. Суворов, И.В. Хуторной, А.В. Педдер, В.В. Педдер, В.А. Кудрявцева, К.К. Погосян // Вестник оториноларингологии. – 2024. – Т. 89. – №3. – С. 41-47.
12. Патент №2089093 Российская Федерация, МПК В02С А61В 5/00, А61В 3/02, А 61В 3/10. Способ ольфактометрии: заявл. 28.09.1995 опубл. 10.10.1997 / Морозова С.В., Ананин В.В. // Patents.google.com: электрон. справочник патентов. 2 табл. URL: <https://patents.google.com/patent/RU2089093C1/ru> (дата обращения: 23.01.2024 г).
13. Патент №2169364С1 Российская Федерация, МПК А01В 5/08(2006.01), G01N 33/497(2006.01), А61J 1/06(2006.01). Способ проведения пороговой ольфактометрии № 99123781/14: заявл. 10.11.1999: опубл. 20.06.2001 / Домрачев А.А., Афонькин В.Ю. // Patents.google.com: электрон. справочник патентов. 3 табл. URL: <https://patents.google.com/patent/RU2169364C1/ru> (дата обращения: 23.01.2024 г).
14. Патент №2713786С1 Российская Федерация, МПК А61В 10/00(2006.01), А61К 31/00(2006.01), А61Р 25/28(2006.01). Способ лечения обонятельной дисфункции при атрофическом рините: № 2019116094 : заявл. 24.05.2019: опубл. 07.02.2020 / Вахрушев С.Г., Смбатян А.С., Чупракова Ю.С., Ермайкина Е.А. // Patents.google.com: электрон. справочник патентов. 2 ил., 1 пр. URL: <https://patents.google.com/patent/RU2713786C1/ru> (дата обращения: 23.01.2024 г).
15. Патент №2770290С1 Российская Федерация, МПК А01В 5/08(2006.01), G01N 33/497(2006.01), А61J 1/06(2006.01). Способ оценки порога обоняния у детей:

№2021118701 : заявл. 28.06.2021: опубл. 15.04.2022 / Каркашадзе Г. А., Намазова-Баранова Л.С., Вишнева Е.А., Зеленкова И.В., Кайтукова Е.В., Гордеева О.Б., Нестерова Ю.В., Губанова С.Г., Ганковский В.А., Константиныди Т.А., Евлентьева М. М. // Patents.google.com : электрон. справочник патентов. 3 н., 1 з.п. ф-лы : 8 табл., 3 пр. URL: <https://patents.google.com/patent/RU2770290C1/ru> (дата обращения: 23.01.2024 г).

16. Патент №2791921С2 Российская Федерация, МПК А61В 5/381(2021.01), А61В 5/08(2006.01), А61В 5/02(2006.01). Устройство для диагностики и реабилитации обонятельных нарушений с возможностью компьютерного управления и интеграции с системой биологической обратной связи : №2021125935 : заявл. 02.09.2021 : опубл. 14.03.2023 / Колсанов А.В., Чаплыгин С.С., Ровнов С.В., Владимирова Т.Ю., Захаров А.В., Морев А.С., Куренков А.В. // Patents.google.com : электрон. справочник патентов. 6 з.п. ф-лы : 7 ил., 1 табл. URL: https://yandex.ru/patents/doc/RU2791921C2_20230314 (дата обращения: 23.01.2024 г).

17. Разработка русскоязычной версии диагностического опросника самооценки обоняния QOD-NS / Т.Ю. Владимирова, С.С. Чаплыгин, А.В. Куренков, С.В. Ровнов, Е.Н. Беркович, М.К. Блащенко // Оториноларингология Восточная Европа. – 2023. – Т. 13. – № 4. – С. 491–498.

18. Российское общество ринологов. Ольфакторная дисфункция: практические рекомендации / А.С. Лопатин, А.В. Варвянская, К.Г. Добрецов, Г.Р. Каспранская, Л. А. Фомочкина ; под общей редакцией А.С. Лопатина. 2024. Электрон. версия. URL: https://psv4.userapi.com/s/v1/d/Fh4C2B3WPuNk0hx9B3_QzLopjoRuX5C-bv8zx39nazKzgpMEO86hJkQehQ6UnXaLxhfYh3_VVZOd5uLW-UbS2SYVUHjPZZNoD8xEsIZd86vpvwNuu984HQ/OD_praktich_rekomendatsii.pdf (дата обращения: 23.01.2024 г).

19. Сибатян, А.С. Патогенетические аспекты перцептивных расстройств функции обоняния у пациентов с атрофическим ринитом // Современные проблемы науки и образования : науч.-практ. рецензируемый журн. 2016. № 6. С. URL:

<https://science-education.ru/ru/article/view?id=25643> (дата обращения: 23.01.2024 г).
Дата публикации: 23.01.2017.

20. Современные методы диагностики и лечения пациентов с ковидной и постковидной anosmией / Г.В. Лебедева, С.В. Морозова, М.В. Свистушкин, Л.В. Селезнева // Медицинский совет. – 2023. – Т. 17. – № 7. – С. 26-32.

21. Стандартизированный количественный тест для оценки обонятельной функции жителей России / В.В. Вознесенская, М.А. Ключникова, Е.И. Родионова, Т.К. Лактионова, И.Г. Кваша, А.Б. Клинов, А.Е. Вознесенская // Известия Российской академии наук. Серия биологическая. – 2018. – № 5. – С. 544-548.

22. A comparative evaluation of the role of olfaction in attachment / E. Cox, C. Collins-Pisano, L. Montgomery, [et al.] // Anim Cogn/ – 2024. – Vol. 27. – №1. – P. 54.

23. A New Method for Assessment of Retronasal Olfactory Function / A. Yoshino, G. Goektas, M.K. Mahmut, [et al.] // Laryngoscope. – 2021. – Vol. 131. – № 2. – P. E324-E330.

24. A new perspective on imaging of olfactory dysfunction: Does size matter? / D. Yildirim, A. Altundag, D.E. Tekcan Sanli, [et al.] // European Journal of Radiology. – 2020. – Vol. 132. – P. 109290.

25. A Scandinavian Adaptation of the Multi-Clinic Smell and Taste Questionnaire: Evaluation of Questions About Olfaction / S. Nordin, A. Brämerson, C. Murphy, [et al.] // Acta Oto-Laryngologica. – 2003. – Vol. 123. – № 4. – P. 536-542.

26. A systematic review of olfactory related questionnaires and scales / P. Han, T. Su, M. Qin, [et al.] // Rhin. -- 2021. – Vol. 59. – № 2.0 – P. 133-143.

27. Adaptation and Validation of Portuguese Version of Olfactory Disorders Questionnaire (PT-ODQ) / A. De Sousa Machado, F. Sousa, J. Costa, [et al.] // Cureus. – 2022. – Vol. 14. – № 10. – P. 29939.

28. Adaptation of the Sniffin' Sticks Test in South-Kivu / P. Balungwe, C. Huart, R. Matanda, [et al.] // European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases. – 2020. – Vol. 137. – № 6. – P. 467–471.

29. Adaptation of the University of Pennsylvania Smell Identification Test for the Population of Central Russia / V.V. Voznessenskaya, M.A. Klyuchnikova, E.I. Rodionova, [et al.] // *Chemical Signals in Vertebrates*. – 2019. – Vol. 14. – P. 153-161.
30. Altundag, A. Parosmia and Phantosmia: Managing Quality Disorders / A. Altundag // *Curr Otorhinolaryngol*. – 2023. – Vol. 11. – № 1. – P. 19-26.
31. Applicability of the Cross-Culturally Modified University of Pennsylvania Smell Identification Test in a Japanese Population / H. Ogihara, M. Kobayashi, K. Nishida, [et al.] // *Am J Rhinol Allergy*. – 2011. – Vol. 25. – № 6. – P. 404-410.
32. Applying a new version of the Brazilian-Portuguese UPSIT smell test in Brazil / L. Silveira-Moriyama, A.M.S. Azevedo, R. Ranvaud, [et al.] // *Arq Neuro-Psiquiatr*. – 2010. – Vol. 68. – № 5. – P. 700-705.
33. Arthroplasty for weight-bearing shoulders / L. Chiche, J. Teissier, A. Gelis, [et al.] // *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research*. – 2022. – Vol. 108. – № 3. – P.103145.
34. Ask the Experts: An International Consensus on Managing Post-Infectious Olfactory Dysfunction Including COVID-19 / S. Mallick, J. Ash, A. Addison, [et al.] // *Curr Otorhinolaryngol Rep*. – 2022. – Vol. 10. – № 4. – P. 433-439.
35. Bhutani, S. Body Fat Moderates the Association of Olfactory Dysfunction with Dietary Intake in U.S. Middle-Aged and Older Adults: A Cross-Sectional Analysis of NHANES 2013–2014 / S. Bhutani, A.C. McClain // *Nutrients*. – 2022. – Vol. 14 – №15. – P. 3178.
36. Boesveldt, S. The importance of the olfactory system in human well-being, through nutrition and social behavior / S. Boesveldt, V. Parma // *Cell Tissue Res*/ – 2021. – Vol. 383. – № 1. – P. 559-567.
37. Butowt, R. Olfactory dysfunction in COVID-19: new insights into the underlying mechanisms / R. Butowt, K. Bilinska, C.S. Von Bartheld // *Trends in Neurosciences*. – 2023. – Vol. 46. – № 1. – P. 75–90.
38. Chang, K. Mechanisms of COVID-19-associated olfactory dysfunction / K. Chang, T. Zaikos, N. Kilner-Pontone, C. – Текст: непосредственный // *Ho Neuropathology Appl Neurobio* – 2024. – T.50, № 2. – С. 12960.

39. Characteristics of Olfactory Disorders in Relation to Major Causes of Olfactory Loss / A.F.P. Temmel, C. Quint, B. Schickinger-Fischer, [et al.] // Arch Otolaryngol Head Neck Surg. – 2002. – Vol. 128. – № 6. – P. 635-641.
40. Chen, S. The immune mechanism of the nasal epithelium in COVID-19–related olfactory dysfunction / S. Chen, S. Wang // Wang Front Immunol. – 2023. – Vol. 14. – P. 1045009.
41. Clinical Assessment of Retronasal Olfactory Function / S. Heilmann, G. Strehle, K. Rosenheim, [et al.] // Arch Otolaryngol Head Neck Surg. – 2002. – Vol. 128. – № 4. – P. 414.
42. Clinical availability of a self-administered odor questionnaire for patients with olfactory disorders / H. Takebayashi, K. Tsuzuki, H. Oka, [et al.] // Auris Nasus Larynx. – 2011. – Vol. 38. – № 1. – P. 65-72.
43. Clinical practice guidelines for the management of olfactory dysfunction — Secondary publication / T. Miwa, K. Ikeda, T. Ishibashi, [et al.] // Auris Nasus Larynx. – 2019. – Vol. 46. – № 5. – P. 653-662.
44. Cultural Adaptation of Sniffin' Sticks Smell Identification Test: The Malaysian Version / L. Sai-Guan, S. Husain, F.D. Zahedi, [et al.] // Iran J Otorhinolaryngol. – 2020. – Vol. 32. – № 111. – P. 213-222.
45. Cultural Adaptation of the Iranian Version of the “Sniffin' Sticks” Olfactory Test / S.K. Kamrava, S.F. Hosseini, M. Farhadi, [et al.] // Med J Islam Repub Iran. – 2021. – Vol. 35. – № 1. – P. 1141-1148
46. Cultural Adaptation of the Portuguese Version of the “Sniffin' Sticks” Smell Test: Reliability, Validity, and Normative Data / J.C. Ribeiro, J. Simões, F. Silva, E.D. Silva, [et al.] // PLoS ONE. – 2016. – Vol. 11. – № 2. – P. e0148937.
47. Dedicated Olfaction and Taste Items do not Improve Psychometric Performance of the SNOT -22 / D.T. Liu, K.M. Phillips, F.A. Houssein, [et al.] // The Laryngoscope. – 2022. – Vol. 132. – № 8. – H. 1644-1651.
48. Delgado-Losada, M.L. Spanish Validation for Olfactory Function Testing Using the Sniffin' Sticks Olfactory Test: Threshold, Discrimination, and Identification / M.L.

Delgado-Losada, A.H. Delgado-Lima, J. Bouhaben // *Brain Sciences*. – 2020. – Vol. 10. – № 12. – P. 943.

49. Development and Validation of a Novel At-home Smell Assessment / S. Gupta, D. Kallogjeri, N.F. Farrell, [et al.] // *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. – 2022. – Vol. 148. – № 3. – P. 252.

50. Development of the Arabic version of the “Sniffin’ Sticks” odor identification test / A. Oleszkiewicz, M. Taut, A. Sorokowska, [et al.] // *Eur Arch Otorhinolaryngol*. – 2016. – Vol. 273. – № 5. – P. 1179-1184.

51. Development of the Chinese Smell Identification Test / G. Feng, Y. Zhuang, F. Yao, [et al.] // *Chemical Senses*. – 2019. – Vol. 44. – №3. – P. 189-195.

52. Doty, R.L. Development of the 12-Item Cross-Cultural Smell Identification Test (CC-SIT) / R.L. Doty, A. Marcus, W. William Lee // *The Laryngoscope*. – 1996. – Vol. 106. – №3. – P. 353-356.

53. Du, W. [Application research and development of objective examination of olfactory function] / W. Du, F. Chen // *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. – 2022. – Vol. 36. – № 6. – P. 482-486.

54. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020 / W.J. Fokkens, V.J. Lund, C. Hopkins, [et al.] // *Rhinology*. – 2020. – Vol. 58. – № 29. – P. 1-464.

55. Evaluation of odor recognition threshold measurement methods in T&T olfactometry: A survey study / K. Hosoya, T. Komachi, Y. Maeda, [et al.] // *Auris Nasus Larynx*. – 2024. – Vol. 51. – № 1. – P. 61-68.

56. Evaluation of olfactory dysfunction in the connecticut chemosensory clinical research center / W.S. Cain, R.B. Goodspeed, J.F. Gent, [et al.] // *The Laryngoscope*. – 1988. – Vol. 98. – № 1. – P. 83–88.

57. Fahmy, M. Psychophysical Testing in Chemosensory Disorders / M. Fahmy, K. Whitcroft // *Curr Otorhinolaryngol Rep*. – 2022. – Vol. 10. – №4. – P. 393-404.

58. Fileva, L.V. Morphological and functional state of the nasal cavity after surgical interventions in the vertical section of the lacrimal ducts / L.V. Fileva, A.Y. Ovchinnikov // *Science and Innovations in Medicine*. – 2020. – Vol. 5. – № 1. – P. 28-31.

59. Frasnelli, J. Olfactory dysfunction and daily life / J. Frasnelli, T. Hummel // Hummel Eur Arch Otorhinolaryngol. – 2005. – Vol. 262. – № 3. – P. 231-235.
60. Gustatory event-related potential alterations in olfactory dysfunction patients / Z. Chen, C. Hu, Y. Zhang, [et al.] // Neurol Sci/ – 2022. – Vol. 43. – № 4. – P. 2899-2908.
61. Hall, J.E. Guyton and Hall textbook of medical physiology. 13th edition: Student consult / J.E. Hall, A.C. Guyton. – Philadelphia, Pa : Elsevier, 2016. – 1168 p. – ISBN 978-1455770052. – Текст: непосредственный.
62. Hopkins, C. Presentation of New Onset Anosmia During the COVID-19 Pandemic / C. Hopkins, P. Surda, N. Kumar Ovesen // Rhin. – 2020. – Vol. 58. – № 3. – P. 295-298.
63. Huart, C. Plasticity of the Human Olfactory System: The Olfactory Bulb / C. Huart, P. Rombaux, T. Hummel // Molecules. – 2013. – Vol. 18. – № 9. – P. 11586-11600.
64. Hummel, T. A short olfactory test based on the identification of three odors / T. Hummel, U. Pfetzing, J. Lötsch // J Neurol. – 2010. – Vol. 257. – № 8. – P. 1316-1321.
65. Hüseyin, Ö. Determination Determination of Retronasal Olfactory Threshold Values/ Ö. Hüseyin Aslı Çakır Çetin, C. Mustafa // Laryngoscope. – 2021. – Vol. 137. – № 7. – P. 1608-1614.
66. Identification of Viruses in Patients With Postviral Olfactory Dysfunction by Multiplex Reverse-Transcription Polymerase Chain Reaction / J. Tian, J.M. Pinto, L. Li, [et al.] // The Laryngoscope. – 2021. – Vol. 131. – № 1. – P. 158-164.
67. Interventions for the treatment of persistent post-COVID-19 olfactory dysfunction / L. O’Byrne, K.E. Webster, S. MacKeith, [et al.] // Cochrane Database Syst Rev – 2021. – Vol. 7. – № 7. – P. CD013876.
68. Investigating the medical journey of endometriosis-affected women: Results from a cross-sectional web-based survey (EndoVie) on 1,557 French women / M. Bourdon, C. Maignien, G. Giraudet, [et al.] // I Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction. – 2024. – Vol. 53. – № 2. – P. 102708.
69. Investigations and Outcomes for Olfactory Disorders / L. Luke, L. Lee, L. Jegatheeswaran, [et al.] // Curr Otorhinolaryngol. – 2022. – Vol. 10. – № 4. – H. 377-384.

70. Jiang, R. Establishment of olfactory diagnosis for the traditional Chinese version of the University of Pennsylvania Smell Identification Test / R. Jiang, K. Liang // *Int Forum Allergy Rhinol.* – 2016. – Vol. 6. – № 12. – P. 1308-1314.
71. Karamali, K. COVID-19 related olfactory dysfunction / K. Karamali, M. Elliott, C. Hopkins // *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* – 2022. – Vol. 30. – № 1. – P. 19-25.
72. Kasemsuk, N. A study of 30 odors panel smell identification test, smell detection threshold and University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT) in Thailand / N. Kasemsuk, S. Thanaviratananich, P. Piromchai // *Auris Nasus Larynx.* – 2020. – Vol. 47. – № 6. – P. 1003-1008.
73. Koyama, S. Insight into the mechanisms of olfactory dysfunction by COVID-19 / S. Koyama, E. Mori, R. Ueha // *Auris Nasus Larynx.* – 2023. – Vol. 50. – № 4. – P. 490-498.
74. Lane, G. Assessment of direct knowledge of the human olfactory system / G. Lane, G. Zhou, T. Noto, C. Zelano // *Experimental Neurology.* – 2020. – Vol. 329 – P. 113304.
75. Laveneziana, P. La dyspnée de l'asthmatique: approche diagnostique / P. Laveneziana, A. Beurnier // *La Presse Médicale.* – 2019. – Vol. 48. – № 3. – P. 274-281.
76. Likert scale versus the visual analogue scale in evaluating dentofacial aesthetics: a systematic review / H.N. Marzuki, I. Zahirah, M.N. Lau, [et al.] // *Australasian Orthodontic Journal.* – 2024. – Vol. 40. – № 1. – P. 158-168.
77. Long-lasting olfactory dysfunction in COVID-19 patients / B. Prem, D.T. Liu, G. Besser, [et al.] // *Eur Arch Otorhinolaryngol.* – 2022. – Vol. 279. – № 7. – P. 3485-3492.
78. Long-term impact of olfactory dysfunction on daily life / A.B. Auinger, G. Besser, D.T. Liu, [et al.] // *Wien Klin Wochenschr.* – 2021. – Vol. 133. – № 19-20. – P. 1004-1011.
79. Lotsch, J. The clinical significance of electrophysiological measures of olfactory function / J. Lotsch, T. Hummel // *Behavioural Brain Research.* – 2006. – Vol. 170. – № 1. – P. 78-83.
80. Marin C., Olfactory Dysfunction in Mental Illness / C. Marin, I. Alobid, M. Fuentes, M. López-Chacón, J. Mullol – Текст: непосредственный // *Curr Allergy Asthma Rep* – 2023. – T.23, №3 – С.153–164.

81. Mazzatenta, A. Physiological discrimination and correlation between olfactory and gustatory dysfunction in long-term COVID-19 / A. Mazzatenta // *Physiological Reports*. – 2022. – Vol. 10. – № 22. – P. e15486.
82. Melis, M. The Implications of Taste and Olfaction in Nutrition and Health / M. Melis, I. Tomassini Barbarossa, G. Sollai // *Nutrients*. – 2023. – Vol. 15. – № 15. – P. 3412.
83. Modern diagnostic methods of olfactory dysfunction / Yu.S. Aleksanyan, A.A. Krivopalov, E.A. [et al.] // *Ross rinol.* – 2024. – Vol. 23. – № 1. – P. 27.
84. Nagayama, S. Neuronal organization of olfactory bulb circuits / S. Nagayama, R. Homma, F. Imamura // *Front Neural Circuits*. – 2014. – Vol. 3. – № 8. – P. 98.
85. Non-cell-autonomous disruption of nuclear architecture as a potential cause of COVID-19-induced anosmia / M. Zazhytska, A. Kodra, D.A. Hoagland, [et al.] // *Cell*. – 2022. – Vol. 185. – № 6. – P. 1052-1064.
86. Number of descriptors in cued odor identification tests / S. Negoias, C. Troeger, P. Rombaux, [et al.] // *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. – 2010. – Vol. 136. – № 3. – P. 296-300.
87. Olfaction-associated quality of life: Polish adaptation and validation of a Questionnaire of Olfactory Disorders (QOD-PL) in patients with chronic rhinosinusitis / K. Resler, A. Oleszkiewicz, M. Frączek, [et al.] // *Adv Clin Exp Med*. – 2023. – Vol. 33. – № 2. – P. 143-150.
88. Olfactory Dysfunction and Its Relationship With Clinical Features of Parkinson's Disease / Y. Zhou, R. He, Y. Zhao, [et al.] // *Front Neurol*. – 2020. – Vol. 11 – P. 526615.
89. Olfactory dysfunction in acute rhinosinusitis: intranasal sodium hyaluronate as adjuvant treatment / A. Ciofalo, M. De Vincentiis, G. Zambetti, [et al.] // *Eur Arch Otorhinolaryngol*. – 2017. – Vol. 274. – № 2. – P. 803-808.
90. Olfactory dysfunction in aging and neurodegenerative diseases. Ageing Research Reviews / X. Dan, N. Wechter, S. Gray, [et al.] // *Ageing Res Rev*. – 2021. – Vol. 70. – P. 101416.

91. Olfactory dysfunction in chronic rhinosinusitis: insights into the underlying mechanisms and treatments / J. Song, M. Wang, C. Wang, [et al.] // *Expert Review of Clinical Immunology*. – 2023. – Vol. 19. – № 8. – P. 993-1004.
92. Olfactory Dysfunction in COVID-19 Patients Who Do Not Report Olfactory Symptoms: A Pilot Study with Some Suggestions for Dentists / R. Favero, S. Hajrulla, A. Bordin, [et al.] // *IJERPH*. – 2022. – Vol. 19. – №3. – P. 1036.
93. Olfactory dysfunction in frontotemporal dementia and psychiatric disorders: A systematic review / S.E. Carnemolla, J.W. Hsieh, R. Sipione, [et al.] // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. – 2020. – Vol. 118. – P. 588–611.
94. Olfactory Dysfunction in Neurodevelopmental Disorders: A Meta-analytic Review of Autism Spectrum Disorders, Attention Deficit/Hyperactivity Disorder and Obsessive–Compulsive Disorder / A.J.D. Crow, J.M. Janssen, K.L. Vickers, [et al.] // *J Autism Dev Disord*. – 2020. – Vol. 50. – № 8. – P. 2685-2697.
95. Olfactory dysfunction in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps is associated with clinical-cytological grading severity / M. Gelardi, K. Piccininni, N. Quaranta, [et al.] // *Acta Otorhinolaryngol Ital*. – 2019. – Vol. 39. – № 5. – P. 329-335.
96. Olfactory dysfunction: etiology, diagnosis, and treatment / T. Hummel, D.T. Liu, C.A. Müller, [et al.] // *Dtsch Arztebl Int*. – 2023. – Vol. 120. – № 9. – P. 146-154.
97. Olfactory Evaluation in Clinical Medical Practice / K. Červený, K. Janoušková, K. Vaněčková, [et al.] // *JCM*. – 2022. – Vol. 11. – № 22. – P. 6628.
98. Olfactory Nomenclature: An Orchestrated Effort to Clarify Terms and Definitions of Dysosmia, Anosmia, Hyposmia, Normosmia, Hyperosmia, Olfactory Intolerance, Parosmia, and Phantosmia/Olfactory Hallucination / A.K. Hernandez, B.N. Landis, A. Altundag, [et al.] // *ORL*. – 2023. – Vol. 85. – № 6. – P. 312-320.
99. Olofsson, J.K. The muted sense: neurocognitive limitations of olfactory language / J.K. Olofsson, J.A. Gottfried // *Trends in Cognitive Sciences*. – 2015. – Vol. 19. – № 6. – P. 314-321.
100. One-year psychophysical evaluation of COVID-19-induced olfactory disorders: a prospective cohort study / E.J.A. Schepens, W.M. Boek, S. Boesveldt, [et al.] // *BMC Med*. – 2023. – Vol. 21. – № 1. – P. 490.

101. Özay, H. Retronasal Olfaction Test Methods: A Systematic Review / H. Özay, A. Çakır, M. Cenk Ecevit // *Balkan Med J.* – 2019. – P.49–59.
102. Persistent Olfactory and Taste Dysfunction after COVID-19 / M. Buksinska, P.H. Skarzynski, D. Raj-Koziak, [et al.] // *Life.* – 2024. – Vol. 14. – № 3. – P. 317.
103. Pinto, J.M. Olfaction / J.M. Pinto // *Proc Am Thorac Soc.* – 2011. – Vol. 8. – № 1. – P. 46-52.
104. Position paper on olfactory dysfunction: 2023 / K.L. Whitcroft, A. Altundag, P. Balungwe, [et al.] // *Rhin.* – 2023. – Vol. 61. – № 33. – P. 1-131.
105. Postinfectious conditions challenge disease-specificity of SNOT-22 / M.E. Hildebrandt, P.R. Møller, A.W. Fjældstad, [et al.] // *Eur Arch Otorhinolaryngol.* – 2024. – Vol. 281. – № 5. – P. 2395-2402.
106. Pozharskaya, T. Interferon gamma causes olfactory dysfunction without concomitant neuroepithelial damage / T. Pozharskaya, A.P. Lane // *Int Forum Allergy Rhinol.* – 2013. – Vol. 3. – № 11. – P. 861-865.
107. Predictors of olfactory dysfunction in rhinosinusitis using the brief smell identification test / J.A. Alt, J.C. Mace, M.C.F. Buniel, [et al.] // *The Laryngoscope/* – 2014. – Vol. 124. – № 7. – P. 259-266.
108. Prognosis and persistence of smell and taste dysfunction in patients with covid-19: meta-analysis with parametric cure modelling of recovery curves / B.K.J. Tan, R. Han, J.J. Zhao, [et al.] // *BMJ.* – 2022. – P. e069503.
109. Propriety of various examinations for subjective symptoms of olfactory disorders / T. Hemmi, K. Nomura, Y. Kobayashi, [et al.] // *Eur Arch Otorhinolaryngol.* – 2024. – Vol. 281. – P. 5801-5806.
110. Pusswald, G. Development of a Brief Self-Report Inventory to Measure Olfactory Dysfunction and Quality of Life in Patients with Problems with the Sense of Smell / G. Pusswald, E. Auff, J. Lehrner // *Chem Percept.* – 2012. – Vol. 5. – № 3–4. – P. 292-299.
111. Qualitative Olfactory Dysfunction and COVID-19: An Evidence-Based Review with Recommendations for the Clinician / J.B. Gary, L. Gallagher, P.V. Joseph, [et al.] // *Am J Rhinol Allergy.* – 2023. – Vol. 37. – № 1. – P. 95-101.

112. Quantitative evaluation and progress of olfactory dysfunction in COVID-19 / B.N. Ugurlu, O. Akdogan, Y.A. Yilmaz, [et al.] // *Eur Arch Otorhinolaryngol.* – 2021. – Vol. 278. – № 7. – P. 2363-2369.
113. Raithel, C.U. Using your nose to find your way: Ethological comparisons between human and non-human species/C.U. Raithel, J.A. Gottfried // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews.* –2021. – Vol. 128. – P. 766-779.
114. Reliability and validity of a brief version of the Questionnaire of Olfactory Disorders (brief QOD) in patients with olfactory dysfunction / L. Zou, A. Haehner, S. Menzel, [et al.] // *Rhinology.* – 2022. – Vol. 60. – № 1. – P. 56-62.
115. Reliability and validity of the Chinese version of the questionnaire of olfactory disorders (QOD) when used with patients having olfactory dysfunction / D. Yang, J. Wang, D. Ni, [et al.] // *Eur Arch Otorhinolaryngol.* – 2016. – Vol. 273. – № 10. – P. 3255-3261.
116. Riech- und Schmeckstörungen / M.M. Speth, U.S. Speth, A.R. Sedaghat, [et al.] // *HNO.* – 2022. – Vol. 70. – № 2. – P. 157-166.
117. Routine Magnetic Resonance Imaging for Idiopathic Olfactory Loss: A Modeling-Based Economic Evaluation / L. Rudmik, K.A. Smith, Z.M. Soler, [et al.] // *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* – 2014. – Vol. 140. – № 10. – P. 911-917.
118. Rumeau, C. How to assess olfactory performance with the Sniffin' Sticks test / C. Rumeau, D.T. Nguyen, R. Jankowski // *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases.* – 2016. – Vol. 133. – № 3. – P. 203-206.
119. Schäfer, L. Human olfactory dysfunction: causes and consequences / L. Schäfer, V.A. Schriever, I. Croy // *Cell Tissue Res.* – 2021. – Vol. 383. – № 1. – P. 569-579.
120. Schepens, E.J.A. Diagnostic accuracy of the screenings Sniffin' Sticks Test (SST-12) in COVID-19 induced olfactory disorders / E.J.A. Schepens, I. Stegeman, D.M.A. Kamalski // *PLoS ONE* 2024. – Vol. 19. – № 1. – P. e0295911.
121. Screening for Olfactory Dysfunction in COVID-19 Patients Using Quick Smell Identification Test / H.A. Albaharna, A.H. Alhajjaj, H.A. Al Shabeb [et al.] // *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* – 2022. – Vol. 74. – № S2. – P. 3002–3008.

122. Screening performance of abbreviated versions of the UPSIT smell test / T. Joseph, S.D. Auger, L. Peress, [et al.] // *J Neurol.* – 2019. – Vol. 266. – № 8. – P. 1897-1906.
123. Self-awareness of olfactory dysfunction in elderly individuals without neurodegenerative diseases / M.D.C. Toro, F.R. Demarco, L.T. Giacomini, [et al.] // *Eur Arch Otorhinolaryngol.* – 2023. – Vol. 280. – № 1. – P. 473-478.
124. Self-reported mini olfactory questionnaire (Self-MOQ): A simple and useful measurement for the screening of olfactory dysfunction / L. Zou, L. Linden, M. Cuevas, [et al.] // *Laryngoscope.* – 2020. – Vol. 130. – № 12. – P. E786-E790.
125. Sense of smell in chronic rhinosinusitis: A multicentric study on 811 patients / A. Macchi, A. Giorli, E. Cantone, [et al.] // *Front Allergy.* – 2023. – Vol. 4. – P. 1083964.
126. Sexual desire after olfactory loss: Quantitative and qualitative reports of patients with smell disorders / L. Schäfer, L. Mehler, A. Hähner, [et al.] // *Physiology & Behavior.* – 2019. – Vol. 201. – P. 64-69.
127. Smith, T.D. Anatomy of the olfactory system / T.D. Smith, K.P. Bhatnagar // *Handb Clin Neurol.* – 2019. – Vol. 164 – P. 17-28.
128. Snot-22 a Predictive and Assessment Tool for Subjective Improvement After Fess in Patients of Chronic Rhinosinusitis / A. Sharma, N. Raghuwanshi, Y. Gupta, [et al.] // *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* – 2023. – Vol. 75. – № S1. – P. 1062–1068.
129. ‘Sniffin’ Sticks’: Olfactory Performance Assessed by the Combined Testing of Odour Identification, Odor Discrimination and Olfactory Threshold / T. Hummel, B. Sekinger, S.R. Wolf, [et al.] // *Chem Senses* – 1997. – Vol. 22. – № 1. – P. 39-52.
130. Takagi, S.F. A Standardized Olfactometer in Japan: A Review Over Ten Years / S.F. Takagi // *Annals of the New York Academy of Sciences.* – 1987. – Vol. 510. – № 1. – P. 113-118.
131. Taste and Smell Disorders: A Critical Look at Olfactory and Gustatory Dysfunction / A. Maniaci, J.R. Lechien, L.A. Vaira, [et al.] // *Life.* – 2024. – Vol. 14. – № 3. – P. 301.
132. Test-Retest Reliability of the San Diego Odor Identification Test and Comparison with the Brief Smell Identification Test / E.M. Krantz, C.R. Schubert, D.S. Dalton, [et al.] // *Chemical Senses.* – 2009. – Vol. 34. – № 5. – P. 435-440.

133. The 8-item NHANES pocket smell test: Normative data / A. On, S.T. Moein, R. Khan, [et al.] // *Applied Neuropsychology: Adult*. – 2023. – P. 1-6.
134. The 8-Odorant Barcelona Olfactory Test (BOT-8): Validation of a New Test in the Spanish Population During the COVID-19 Pandemic / M. Rojas-Lechuga, J. Ceballos, M. Valls-Mateus, [et al.] // *J Investig Allergol Clin*. – 2022. – Vol. 32. – P. 291-298.
135. The current status and challenges of olfactory dysfunction study in Alzheimer's Disease / W. Liao, Y. Wang, L. Wang, [et al.] // *Ageing Research Reviews*. – 2024. – Vol. 100. – P. 102453.
136. The Olfactory Cleft Endoscopy Scale: a multi-institutional validation study in chronic rhinosinusitis / R.J. Schlosser, T.L. Smith, J.C. Mace, [et al.] // *Rhinology*. – 2021. – Vol. 59. – №2. – P. 181-190.
137. The Olfactory System: Basic Anatomy and Physiology for General Otorhinolaryngologists / S.A. Han, J.K. Kim, D.Y. Cho, [et al.] // *Clin Exp Otorhinolaryngol*. – 2023. – Vol. 16. – № 4. – P. 308-316.
138. The prevalence of olfactory and gustatory dysfunction in covid-19 - A systematic review / D. Wu, V.Y. Wang, Y.H. Chen, [et al.] // *Auris Nasus Larynx*. – 2022. – Vol. 49. – № 2. – P. 165-175.
139. The use of University of Pennsylvania Smell Identification Test in the diagnosis of Parkinson's disease in Italy / M. Picillo, M.T. Pellicchia, R. Erro, [et al.] // *Neurol Sci*. – 2014. – Vol. 35. – № 3. – P. 379-383.
140. Therapeutic Management of Primary Atrophic Rhinitis (Ozene): About 4 Cases / F. Maalej, M.A. Chaabouni, S. Ayadi, M. Sellami, [et al.] // *Ear Nose Throat J*. – 2024. – URL: <https://journals.sagepub.com/doi/epub/10.1177/01455613241252586> – Текст: электронный. (Дата обращения: 26.01.2023 г).
141. University of pennsylvania smell identification test: A rapid quantitative olfactory function test for the clinic / R.L. Doty, P. Shaman, C.P. Kimmelman, [et al.] // *The Laryngoscope*. – 1984. – Vol. 94. – № 2. – P. 176–178.
142. Unraveling the Link between Olfactory Deficits and Neuropsychiatric Disorders / K. Yang, C. Ayala-Grosso, J.P. Bhattarai, [et al.] // *J Neurosci*. – 2023. – Vol. 43. – № 45. – P. 7501-7510.

143. Updated Sniffin' Sticks normative data based on an extended sample of 9139 subjects / A. Oleszkiewicz, V.A. Schriever, I. Croy, [et al.] // *Eur Arch Otorhinolaryngol.* – 2019. – Vol. 276. – № 3. – P. 719-728.
144. Validation and cross-cultural adaptation of the Arabic version of the self-reported mini olfactory questionnaire (Self-MOQ) / R. Alfallaj, H. Almousa, N. Alsubaie, [et al.] // *Laryngoscope Investig Oto.* – 2023. – Vol. 8. – № 6. – P. 1476–1483.
145. Validation and reliability of the Italian version of the Self-reported Mini Olfactory Questionnaire (Self-MOQ) / G. Riva, G. Pecorari, G.M. Motatto, [et al.] // *Acta Otorhinolaryngol Ital.* – 2024. – Vol. 44. – № 3. – P. 192-197.
146. Validation of a new scale to assess olfactory dysfunction in patients with Parkinson's disease / P. Millar Verneti, S. Perez Lloret, M. Rossi, [et al.] // *Parkinsonism & Related Disorders.* – 2012. – Vol. 18. – № 4. – P. 358-361.
147. Validation of Olfactory Questionnaire in Koreans: an Alternative for Conventional Psychophysical Olfactory Tests / J.W. Kim, H.S. Kim, M. Kim, [et al.] // *J Korean Med Sci/* – 2021. – Vol. 36. – № 6. – P. e34.
148. Validation of the Connecticut olfactory test (CCCRC) adapted to Brazil / G.H.M. Fenólio, W.T. Anselmo-Lima, G.C. Tomazini, [et al.] // *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology.* – 2022. – Vol. 88. – № 5. – P. 725-732.
149. Validation of the questionnaire of olfactory disorders (QOD) for the Brazilian population / A.B.C.D.S. Bernardino, M.A. Barreto-Filho, A.S. Pompeu, [et al.] // *Clinics.* – 2024. – Vol. 29. – № 79. – P. 100414.
150. Validation of Visual Analogue Scale for loss of smell as a quick test in chronic rhinosinusitis with nasal polyps / I. Alobid, C. Calvo-Henríquez, P. Viveros-Díez, [et al.] // *J Investig Allergol Clin/* – 2023. – Vol. 34. – № 6. – P. 377-384.
151. Visual Analogue Scale for the Evaluation of Olfactory and Gustatory Dysfunction of COVID-19 Patients in Northwestern Greece / A. Zarachi, A.D. Lianou, V. Pezoulas, [et al.] // *Cureus.* – 2023. – Vol. 15. – № 3. – P. e36413.
152. What about using sniffin' sticks 12 items test to screen post-COVID-19 olfactory disorders? / C. Vandersteen, M. Payne, L.É. Dumas, [et al.] // *Eur Arch Otorhinolaryngol.* – 2022. – Vol. 279. – № 7. – P. 3477-3484.

153. What's that smell? A pictorial review of the olfactory pathways and imaging assessment of the myriad pathologies that can affect them / G. Lie, A. Wilson, T. Champion, [et al.] // *Insights Imaging*. – 2021. – Vol. 12. – № 1. – P. 7.
154. Whitcroft, K.L. Clinical Diagnosis and Current Management Strategies for Olfactory Dysfunction: A Review / K.L. Whitcroft, T. Hummel // *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. – 2019. – Vol. 145. – № 9. – P. 846-853.
155. Yuan, F. Predictive significance of the questionnaire of olfactory disorders-negative statements for olfactory loss in patients with chronic rhinosinusitis / F. Yuan, D. Wu, Y. Wei // *Eur Arch Otorhinolaryngol*. – 2022. – Vol. 279. – № 11. – P. 5253-5262.