

©ВАХРУШЕВ С. Г., СМБАТЯН А. С., КОРНЕВА Ю. С.

УДК 616.216-002.2-06:612.86-07

DOI: 10.20333/25000136-2022-4-22-27

Диагностика функции обоняния у пациентов с хроническим риносинуситом: обзор литературы

С. Г. Вахрушев^{1,2}, А. С. Смбалян^{1,2}, Ю. С. Корнева²

¹ Клиника новых технологий, Красноярск 660055, Российская Федерация

² Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск 660022, Российская Федерация

Резюме. Цель данного обзора – всесторонний систематический обзор рецензируемых данных литературы, касающихся методов диагностики обонятельной дисфункции у пациентов с хроническим риносинуситом с учетом анатомии и патоморфологии, а также оценка надежности и информативности применения различных методов. Проведен поиск в базах данных PubMed, Web of Science, Google Scholar, по ключевым словам, «sense of smell» AND «rhinosinusitis» OR «polyps». Представленные методы диагностики обоняния у пациентов с хроническим риносинуситом, как правило, позволяют определить только количественные нарушения. Необходим выбор универсального метода диагностики функции обоняния, который позволит определить на каком уровне поражен обонятельный нерв, количественное или качественное нарушение функции с учетом способности к утомлению нерва и времени адаптации.

Ключевые слова: хронический риносинусит, функция обоняния, морфология, методы диагностики.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Вахрушев СГ, Смбалян АС, Корнева ЮС. Диагностика функции обоняния у пациентов с хроническим риносинуситом: обзор литературы. *Сибирское медицинское обозрение.* 2022;(4):22-27. DOI: 10.20333/25000136-2022-4-22-27

Diagnosis of the olfactory function in patients with chronic rhinosinusitis: a literature review

S. G. Vakhrushev^{1,2}, A. S. Smbatyan^{1,2}, Y. S. Korneva²

¹ Clinic of New Technologies, Krasnoyarsk 660055, Russian Federation

² Prof. V. F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk 660022, Russian Federation

Abstract. The aim of this review article is a comprehensive systematic review of peer-reviewed literature data on the methods for olfactory dysfunction diagnosis in patients with chronic rhinosinusitis with consideration for anatomy and pathomorphology. Additionally, we have assessed the reliability and informative value of various methods. The search was carried out in PubMed, Web of Science and Google Scholar databases using the following keywords: “smell” AND “rhinosinusitis” OR “polyps”. As a rule, the presented methods of olfactory function diagnosis for patients with chronic rhinosinusitis only allow determining of quantitative disorders. It is required to select a universal diagnostic method which will make it possible to determine the location of the olfactory nerve lesion, the quantitative and qualitative impairment of the function taking into account the olfactory nerve fatigue and the time of adaptation.

Key words: chronic rhinosinusitis, olfactory function, morphology, diagnostic methods.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Vakhrushev SG, Smbatyan AS, Korneva YS. Diagnosis of the olfactory function in patients with chronic rhinosinusitis: a literature review. *Siberian Medical Review.* 2022;(4):22-27. DOI: 10.20333/25000136-2022-4-22-27

Введение

Частота распространённости нарушений функции обоняния, по данным популяционных исследований, составляет более чем 20 % взрослого населения [1]. В общей популяции выявлено, что распространённость anosmii составляет 3-5 %, а гипосмии – 15-25 % [2, 3]. У людей разных возрастных групп распространённость нарушения обоняния отличается, пресбиосмия чаще наблюдается у людей старше 80 лет [4]. Такие пациенты не замечают нарушения функции обоняния [5, 6, 7]. Обонятельная дисфункция приводит к значительному снижению качества жизни. Пациенты со сниженной функцией обоняния или с полным отсутствием жалуются на снижение социального взаимодействия, отсутствие интереса к пище и подвергаются большему риску клинической депрессии [8, 9].

Анатомия и физиология обонятельного анализатора (Анатомо-физиологические особенности обонятельного анализатора)

При дыхании одоранты, достигая обонятельной щели, взаимодействуют с клетками обонятельного эпителия. Обонятельная щель рассматривается при эндоскопическом осмотре как трехмерное пространство, состоящее из следующих границ: спереди определяется через переднее прикрепление средней носовой раковины, сзади – через переднюю стенку клиновидной пазухи, медиально – носовую перегородку и латерально через среднюю и верхнюю носовые раковины, верхней границей является решетчатая пластинка, а нижняя граница установлена примерно на 1 см ниже основания черепа [10].

Эпителий обонятельной области в основном состоит из трех типов клеток: поддерживающих (опорных)

клеток, сенсорных (также известных как обонятельные нейроны) и базальных клеток [11]. D. T. Moran, J. C. Rowley 3rd и B. W. Jafek выделяют четвертый тип клеток, микровиллярные, которые также присутствуют в обонятельном эпителии человека. Функция этих клеток неизвестна, но считается, что они не нейрональные.

Опорные клетки представляют собой высокие нейрональные столбчатые клетки с ядрами, расположенными более апикально. Отростки этих клеток распространяются от поверхности до базальной пластинки эпителия. Верхняя часть этих клеток широкая и покрыта микроворсинками [12, 13]. Известно, что поддерживающие клетки экспрессируют несколько цитохромов P450 и других ферментов биотрансформации, которые участвуют в метаболизме ксенобиотиков, за счёт чего выполняется их роль в детоксикации веществ, воздействию которых подвергается обонятельный эпителий [12]. Сенсорные клетки – это биполярные клетки, каждая из которых распространяет единственный реснитчатый дендрит на поверхность эпителия и проецирует единственный немиелинизированный аксон на обонятельную луковицу мозга. От 10 до 30 ресничек отходят от каждого реснитчатого дендрита и выступают в слой слизи, покрывающий обонятельный эпителий. Базальные клетки – это клетки, которые дифференцируются, чтобы заменить сенсорные или опорные клетки. Обычно они располагаются в базальной области эпителия, прилегающей к базальной пластинке [13].

Базальные клетки периферического отдела обонятельного эпителия относят к нейрональным стволовым клеткам (наряду с клетками субэпидермального слоя боковых желудочков, зубчатой фасции гиппокампальной формации, мозжечка и нервного гребня), что свидетельствует об их уникальной способности генерировать различные типы клеток. Они имеют высокий пролиферативный потенциал и способны воспроизводить идентичные клетки, в результате симметричного деления [14, 15, 16, 17, 18].

Реснички сенсорных клеток – это первый участок рецепции обонятельного сигнала. На них, на особых рецептивных зонах находятся белки-рецепторы (G-протеин), ответственные за связывания с молекулами пахучих веществ, что в свою очередь инициирует электрический сигнал, который проходит по аксонам к обонятельной луковице. Этот сигнал передается в подкорковый центр обонятельного анализатора (сосцевидное тело, гиппокамп, таламус, зубчатая извилина), затем в корковый центр (парагиппокампальная извилина, крючок), что приводит к восприятию запаха, эмоциональным и поведенческим реакциям.

В 2004 г. Нобелевскую премию в области физиологии и медицины вручили Ричарду Акселю и Линде Бак (США) за исследования «обонятельных рецепторов и организации системы органов обоняния». Ученые обнаружили, что 3 % наших генов отвечают за генетический код различных одорантных рецепторов на мембране обонятельных рецепторных клеток. Ричард Аксель и Линда Бак показали, что определенный тип обонятельных рецепторных клеток экспрессирует соответствующий тип генов. Таким образом, существует некоторое количество типов обонятельных рецепторных клеток и соответствующее количество разновидностей рецепторов, которые реагируют только на специфические для них одоранты.

Одорант должен сконцентрироваться в слизи, прореагировать со специфическим белком рецептора и вызвать

соответствующий ответ. Химические процессы ответа на внешний физический процесс адсорбции молекулы-стимула осуществляются с помощью так называемого G-протеина. В результате чего в ответ на адсорбцию одной молекулы на белке-рецепторе внутри клетки начинает протекать каталитическая реакция и образуется множество молекул циклического 3',5'-аденозинмонофосфата (с-АМФ). Молекулы с-АМФ в свою очередь активируют другой фермент – протеинкиназу. Последняя, фосфорилируя определенные клеточные белки, вызывает открытие каналцев проводимости для ионов. Как результат, возникает электрический импульс, передаваемый аксоном обонятельной рецепторной клетки.

Методы диагностики функции обоняния

В классификации методов исследования обонятельного анализатора выделяют субъективные методы (психофизические) и объективные (электрофизические) [19]. Существует около 200 различных психофизических методов диагностики функции обоняния, они имеют различную распространённость и значение в клинической практике [20]. В психофизических методах выделяют тесты чистой идентификации. Такие тесты направлены на оценку способности пациента правильно определять запах, например «лимон», «роза». В их составе может быть от 10 до 40 одорантов. Идентификация дополняется задачей распознавания и определения порога обоняния в составные тесты, что позволяет достоверно различать количественные изменения «нормосмию», «гипосмию», «аносмию» либо «функциональную anosмию» [19, 21, 22] (например, University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT) [23], Connecticut Chemosensory Clinical Research Center Test [24], расширенная версия Sniffin' Sticks [21, 25]).

Скрининг-тесты, считаются быстрыми и простыми в проведении, но малоинформативными, т. к. отсутствуют исследования порога и способности к дискриминации. К более распространённым относятся:

1. Cross-Cultural Smell Identification Test – содержит 12 запахов микрокапсулированных на бумаге и высвобождается при проведении поверх карандашом при трении. Для каждого запаха предлагается 4 варианта ответа, тестирование можно пройти самостоятельно, без участия врача, используется однократно.

2. Короткий Sniffin' Sticks – запахи в виде фломастеров, используется версия с 12 запахами, может использоваться многократно. Тест имеет короткий срок хранения, который составляет от 6 месяцев до 1 года, в зависимости от интенсивности использования.

3. Тесты European Test of Olfactory Capabilities, Цюрихский тест для диагностики обоняния (Smell-iskettes), Pocket-Smell-Test не получили широкого распространения и дают лишь ориентировочные сведения об обонятельной функции.

Обонятельные тесты подразделяются на пороговые (лиминарные) и надпороговые (супралиминарные) [26].

В пороговых тестах испытуемым необходимо определить минимальную концентрацию определенного запаха. В качестве одоранта чаще всего используют фенолэтиловый спирт и n-бутанол. Тест проводится, начиная с более низкой концентрации с постепенным увеличением до достижения минимально воспринимаемой дозы, которую необходимо подтвердить несколько раз. Тест на обонятельную дискриминацию включает исследование с тремя вариантами запаха, где два одинаковые, а третий – отличный. Испытуемый должен распознать тот запах в наборе, который отличается от двух других.

В отличие от пороговых, надпороговые тесты используются гораздо чаще. Они основаны на выявлении различных запахов в концентрациях, намного превышающих пороговые. Эти тесты обычно разрабатываются как панель различных запахов, которые стимулируют обонятельный нерв или тройничный нерв. Панели запахов содержат от 8 до 40 запахов. Испытуемые распознают запах по реакции принудительного выбора [27, 28]. Врач тестирует испытуемого с помощью последовательности известных обонятельных стимулов, которые предъявляются испытуемому. Он должен распознать правильный запах между несколькими дескрипторами, предлагаемыми в качестве ответа.

Немногие из тестов на диагностику функции обоняния включают лиминарные и супралиминарные тесты:

1. Полная версия Sniffin' Sticks – запахи в виде маркеров многоразового использования. Тест разделен на пороговый, дискриминационный и идентификационный подтесты, при этом пороговый – характеризует периферический отдел обонятельного анализатора, а идентификация и дискриминация – центральный уровень обработки информации от обонятельного эпителия. При пороговом определяется наименьшая концентрация пахучего вещества (из 16-ти различных), которую начинает чувствовать пациент. Способность различать запахи определяется при дискриминационном подтесте, с помощью 16 триплетов, где 2 маркера с идентичным запахом, а 1 маркер отличный. Идентификационный тест аналогичен UPSIT, но содержит 16 маркеров. Нормативные значения в отношении различных возрастных групп были установлены преимущественно среди стран Европы, поэтому для применения данного теста в других странах необходима предварительная культуральная адаптация.

2. Тест на определение обоняния UPSIT состоит из 40 микрокапсулированных ходоантных бумажных полосок, разделенных на отдельные части, которые высвобождаются при проведении по ним простым карандашом. Для каждой полоски пациент должен определить правильный запах из 4 предложенных ответов. Общее количество правильно идентифицированных запахов из 40 представленных, затем сравнивается с нормативными возрастными и половыми порогами обонятельной дисфункции [29, 30]. Данный тест является одним из наиболее часто используемых тестов во всем мире, однако тест исследует исключительно способность к идентификации. UPSIT-система может быть использована только однократно.

3. Connecticut Chemosensory Clinical Research Center Test – отсутствует дискриминационный тест. В пороговом тесте учитывается концентрация, которую пациент определяет безошибочно около 3-5 раз подряд. В идентификационном тесте необходимо охарактеризовать 8 запахов с помощью списка с 16-ю вариантами ответа.

4. Ольфактометр T&T – содержит 5 запахов в различных концентрациях, по мере повышения которых регистрируются пороги восприятия и идентификации [31, 32, 33, 19].

К преимуществам всех вышеперечисленных тестов относится скорость исследования, позволяющая проводить скрининг-тесты для экспресс-оценки обоняния [27, 34, 35, 36]. Однако, их использование может быть ограничено определенной культуральной средой, т. к. не все запахи одинаково известны во всех странах, что может приводить к искажениям результатов [37]. Тесты не позволяют определить топику и морфологию

нарушения обоняния, например, для нарушения обоняния обусловленных заболеваниями носа и околоносовых пазух характерны повышенные пороги обоняния и близкие к нормальным результаты идентификационных и дискриминационных тестов [20].

Особенности диагностики функции обоняния у пациентов с хроническим риносинуситом (ХРС)

У пациентов с острыми и хроническими заболеваниями носа и околоносовых пазух часто диагностируются нарушения функции обоняния [38,39].

Интерес вызывает исследование функции обоняния у пациентов с хроническим риносинуситом. В доступных источниках литературы нет однозначных описаний механизмов нарушения функции обоняния. Ряд авторов подтверждают кондуктивный тип расстройства функции обоняния и исключает перцептивный, однако в других исследованиях подтверждается наличие кондуктивного и перцептивного механизмов [40, 41].

Важную роль при диагностике функции обоняния у пациентов с ХРС отводят на эндоскопический осмотр, который может дифференцировать потенциальные причины потери обоняния. Для количественной оценки воспаления слизистой оболочки был разработан ряд различных эндоскопических критериев оценки [42, 43, 44, 45]. Большинство предлагаемых критериев включают оценку отека, наличие полипов и выделений, а некоторые также включают обнаружение рубцов и корок. Однако эти признаки часто сосредоточены только в области среднего носового хода или полости носа в целом, без особого внимания к обонятельной щели. Предположительно у некоторых пациентов имеется продолжающееся воспаление в области среднем носового хода, видимое при эндоскопии, но при относительной сохранности обонятельной щели, а у других пациентов может присутствовать очаговое воспаление в области обонятельной щели.

Z. M. Soleret al. утверждают, что шкала эндоскопии, специфичная для обоняния, может быть полезна как в клинической практике, так и в будущих исследованиях, направленных на лучшее понимание функции обоняния при хроническом риносинусите. Целью их исследования было изучить межэкспертную и интраэкспериментальную надежность шкалы эндоскопии обонятельной щели (Olfactory Cleft Endoscopy Scale – OCES) и определить, насколько она связана с объективными и субъективными показателями обоняния [10]. В ходе исследования изучена оценка тяжести заболевания с помощью анкеты с 22 пунктами (22-item Sino-Nasal Outcome Test – SNOT-22) [46]. SNOT-22 – анкета для оценки состояния носовых пазух с оценками от 0 до 110 баллов, причем более высокие баллы указывают на более тяжелое течение заболевания. SNOT-22 включает один вопрос относительно обоняния, что составляет всего 4,5 % от общей оценки [47]. Результаты для каждой стороны регистрировались отдельно и объединялись для окончательной шкалы эндоскопии обонятельной щели (OCES), которая варьировалась от 0 до 20 баллов, более высокие баллы отражали повышенную тяжесть заболевания.

Была использована шкала оценки Лунда-Кеннеди, которая была разработана в 1995 г. учеными для количественной оценки симптомов, эндоскопических изменений в полости носа и, также, для отдельного описания слизистой оболочки обонятельной щели. Каждая сторона оценивалась отдельно с общим возможным баллом 10. В данной шкале определяется наличие полипов и то,

насколько они перекрывают обонятельную щель (<50 % 1 балл, >50 % 2 балла), характер отека, выделений, а также наличие рубцов и корок. На сегодняшний день система Лунда-Кеннеди остается наиболее часто используемой эндоскопической системой оценки в исследованиях. Однако, несмотря на частое практическое применение, система Лунда-Кеннеди до сих пор не прошла валидацию [48]. Кроме того, система была разработана для описания эндоскопических результатов у пациентов, которые уже перенесли эндоскопическую операцию на пазухах. Учитывая, что 40 % общего балла Лунда-Кеннеди были отнесены к рубцам и коркам (возникающих в первую очередь в послеоперационный период), существует гипотеза, что слабая корреляция системы оценки с другими подтвержденными показателями обонятельной дисфункции может быть частично связана с неправильным применением у не оперированных пациентов.

В 2014 г. A. J. Psaltiset al. предложили модифицированную шкалу Лунда-Кеннеди, в которой присутствует только три пункта из пяти (полипы, отёк, выделения), что позволяет использовать такую шкалу у не оперированных пациентов. Такая шкала показала более высокую оценку надежности у экспертов при повторном тестировании.

Таким образом, проведенные исследования показали, что шкала эндоскопии обонятельной щели демонстрирует высокую надежность и коррелирует как с объективными, так и субъективными показателями функции обоняния. Представленный Zachary M. Soler et al. способ оценки ОСЕС уникален тем, что он фокусируется конкретно на обонятельной щели, в отличие от существующих инструментальных методов исследования [49, 50].

Вышеперечисленные методы диагностики обонятельной щели позволяют диагностировать в основном кондуктивные нарушения обоняния, но без изучения морфологии можно только предположить механизм нарушения функции обоняния. В исследованиях R. J. Schlosser et al. [51, 52], изучающих причины нарушения функции обоняния, были изучены специальные образцы биопсии обонятельного эпителия, выявившие гистологические доказательства локального воспаления с наличием клеток лимфоцитов, макрофагов и эозинофилов. При исследовании было обнаружено, что в образцах слизистой обонятельной щели присутствуют цитокины (как TN1, так и TN2), хемокины. В результате исследования выявлена связь между наличием цитокинов и нарушением функции обоняния даже после контроля наличия полипов [53].

Наличие цитокинов в слизистой обонятельной щели коррелирует с показателями теста для диагностики функции обоняния. У пациентов с полипозным риносинуситом отмечалась положительная корреляция между цитокинами IL-6, IL-7 и VEGF-A с показателями теста для диагностики функции обоняния. Наличие IL-5 в слизистой обонятельной щели отмечалось и у пациентов с полипами и без, чем выше уровень IL-5, тем ниже показатели теста для диагностики функции обоняния [53].

Если после эндоскопического осмотра области обонятельной щели, а также проведенных обонятельных тестов причина обонятельной дисфункции остаётся неясна, то необходимо провести визуализацию с помощью компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) [54, 55, 56, 57]. Изменения слизистой носа и околоносовых пазух при хронических

воспалительных заболеваниях следует визуализировать с помощью КТ, которое имеет дополнительное преимущество. Предложены волюметрические методы, которые специально оценивают помутнение обонятельной щели, что, в свою очередь, может лучше коррелировать с обонятельной дисфункцией у некоторых пациентов [58].

МРТ головного мозга и обонятельного тракта должна быть проведена, если необходимо исключить патологию обонятельного нерва [59]. МРТ позволяет выявить патологию центрального отдела обонятельного анализатора, в т.ч. новообразования, посттравматические изменения, кровоизлияния.

При проведении МРТ исследования черепно-мозговых нервов с прицелом на обонятельную луковицу (ОЛ), с помощью специальных компьютерных программ можно произвести ее трехмерную реконструкцию и вычислить ее объём. ОЛ обладает свойством нейрональной пластичности благодаря нейрональной миграции из субвентрикулярной зоны и постоянномусинаптогенезу [60]. Регенерация нейронов ОЛ зависит от активности периферических рецепторных нейронов, и при патологических процессах в обонятельном эпителии интенсивность нейро- и синаптогенеза падает, а объём луковицы уменьшается [61]. При этом объём ОЛ коррелирует с показателями обонятельной функции пациента и является прогностическим фактором восстановления обоняния, чем больше объём ОЛ, тем больше вероятность, что произойдет восстановление функции обоняния после терапии [62]. Использование функциональной визуализации требует специального оборудования и знаний, поэтому обычно используется в исследовательских целях.

Объективные (эктофизические) методы исследования включают регистрацию обонятельных вызванных потенциалов (ОВП) [19]. ОВП состоят из записи и дальнейшей оценки электроэнцефалограммы после интраназальной стимуляции. Согласно данным электроэнцефалограммы источники таких сигналов находятся в височной коре [63]. В качестве раздражителя для обонятельного нерва для регистрации ОВП используют ванилин, фенилэтиловый спирт или сероводород [64]. Углекислый газ также используется, но в качестве раздражителя для тройничного нерва [65]. С помощью этого метода можно выявить как anosmiю, гипосмию, так и транзиторные обонятельные нарушения (например функциональную anosmiю) [66–68]. Однако, в данном методе используют усредненное значение от нескольких стимуляций, что требует много времени. Для успешной регистрации обонятельных вызванных потенциалов необходимо выполнение ряда условий, что также усложняет использование данного исследования. Регистрация ОВП в основном используется для научных исследований и в ситуациях решения вопросов судебно-медицинской экспертизы [69].

Заключение

Для полной диагностики функции обоняния и изучения механизма, приведшего к нарушению функции у пациентов с ХРС, необходимо использовать психофизические, электрофизические методы, а также изучение морфологии обонятельного эпителия.

Литература / References

1. Yang J, Pinto JM. The epidemiology of olfactory disorders. *Current Otorhinolaryngology Reports*. 2016;4(2):130-141. DOI: 10.1007/s40136-016-0120-6

2. Stogbauer J, Wirkner K, Engel C, Moebus S, Pundt N, Teismann H, Loffler M, Hummel T, Beule AG, Berger K. Prevalence and risk factors of smell dysfunction – a comparison between five German population-based studies. *Rhinology*. 2020;58(2):184-191. DOI: 10.4193/Rhin19.181
3. Landis BN, Hummel T. New evidence for high occurrence of olfactory dysfunctions within the population. *The American Journal of Medicine*. 2006;(119):91-92. DOI: 10.1016/j.amjmed.2005.07.039
4. Murphy C, Schubert CR, Cruickshanks KJ, Klein EK, Klein R, Nondahl DM. Prevalence of olfactory impairment in older adults. *Journal of the American Medical Association*. 2002;288(18):2307-2312. DOI: 10.1001/jama.288.18.2307
5. Nordin S, Monsch AU, Murphy C. Unawareness of smell loss in normal aging and Alzheimer's disease: discrepancy between self-reported and diagnosed smell sensitivity. *The Journals of Gerontology. Series B, Psychological Sciences and Social Sciences*. 1995; 50(4):187-192. DOI: 10.1093/geronb/50B.4.P187
6. Muller A, Mungersdorf M, Reichmann H, Strehle G, Hummel T. Olfactory function in Parkinsonian syndromes. *Journal of Clinical Neuroscience: Official Journal of the Neurosurgical Society of Australasia*. 2002;9(5):521-524. DOI: 10.1054/jocn.2001.1071
7. Deems DA, Doty RL, Settle RG, Moore-Gillon V, Shaman P, Mester AF, Kimmelman CP, Brightman VJ, Snow JB. Smell and taste disorders: a study of 750 patients from the University of Pennsylvania Smell and Taste Center. *Archives of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 1991;117(5):519-528. DOI: 10.1001/archotol.1991.01870170065015
8. Blomqvist EH, Bramerson A, Stjerne P, Nordin S. Consequences of olfactory loss and adopted coping strategies. 2004; 42(2):189-194.
9. Neuland C, Bitter T, Marschner H, Gudziol H, Guntinas-Lichius O. Health-related and specific olfaction-related quality of life in patients with chronic functional anosmia or severe hyposmia. 2011;121(4):867-872. DOI: 10.1002/lary.21387
10. Soler ZM, Hyer MJ, Karnezis TT, Schlosser RJ. The Olfactory Cleft Endoscopy Scale correlates with olfactory metrics in patients with chronic rhinosinusitis. *International Forum of Allergy and Rhinology*. 2016;6(3):293-298. DOI: 10.1002/alar.21655
11. Isaias G, Bettina M. Olfactory receptor function. *Handbook of Clinical Neurology*. 2019;164(3):67-78. DOI: 10.1016/B978-0-444-63855-7.00005-8
12. Jafek BW. Ultrastructure of human nasal mucosa. *The Laryngoscope*. 1983;93(12):1576-1599. DOI: 10.1288/00005537-198312000-00011
13. Morrison EE, Costanzo RM. Morphology of the human olfactory epithelium. *The Journal of Comparative Neurology*. 1990;297(1):1-13. DOI: 10.1002/cne.902970102
14. Doetsch F, Garcia-Verdugo JM, Alvarez-Buylla A. Regeneration of a germinal layer in the adult mammalian brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*. 1999;96(20):11619-11624. DOI: 10.1073/pnas.96.20.11619
15. Aimone JB, Wiles J, Gage FH. Potential role for adult neurogenesis in the encoding of time in new memories. *Nature Neuroscience*. 2006;9(6):723-727. DOI: 10.1038/nn1707
16. Marshall CT, Lu C, Winstead W, Zhang X, Xiao M, Harding G, Klueber KM, Roisen FJ. The therapeutic potential of human olfactory-derived stem cells. *Histology and Histopathology*. 2006;21(6):633-643. DOI: 10.1007/s12091-006-0163-3
17. Lee A, Kessler JD, Read TA, Kaiser C, Corbeil D, Hutner WB, Johnson JE, Wechsler-Reya RJ. Isolation of neural stem cells from the postnatal cerebellum. *Nature Neuroscience*. 2005;8(6):723-729. DOI: 10.1038/nn1473
18. Belachew S, Chittajallu R, Aguirre AA, Yuan X, Kirby M, Anderson S, Gallo V. Postnatal NG2 proteoglycan-expressing progenitor cells are intrinsically multipotent and generate functional neurons. *The Journal of Cell Biology*. 2003;161(1):169-186. DOI: 10.1083/jcb.200210110
19. Богданов ВасВас, Завадский АВ, Богданов ВасВл. Современные подходы к диагностике и лечению периферических нарушений обоняния. Симферополь: Издательство Доля; 2014. 112 с. [Bogdanov Vas Vas, Zavadsky AV, Bogdanov Vas Vl. Modern approaches to the diagnosis and treatment of peripheral olfactory disorders. Simferopol: Publishing house Dolya; 2014. 112 p. (In Russian)]
20. Hummel T. Therapy of olfactory loss. *Laryngorhinootologie*. 2003;82(8):552-554.
21. Hawkes CH, Doty RL. Measurement of olfaction. *In: Cambridge University Press Smell and taste disorders*; 2018:80-137. DOI: 10.1017/9781139192446.004
22. Apter AJ, Gent JF, Frank ME. Fluctuating Olfactory Sensitivity and Distorted Odor Perception in Allergic Rhinitis. *Archives of Otolaryngology - Head and Neck Surgery*. 1999;125(9):1005-1010. DOI: 10.1001/archotol.125.9.1005
23. Doty RL, Shaman P, Kimmelman CP, Dann MS. University of Pennsylvania Smell Identification Test: a rapid quantitative olfactory function test for the clinic. *Laryngoscope*. 1984;94(2):176-178. DOI: 10.1288/00005537-198402000-00004
24. Cain WS, Gent JF, Goodspeed RB, Leonard G. Evaluation of olfactory dysfunction in the Connecticut Chemosensory Clinical Research Center. *Laryngoscope*. 1988;98(1):83-88. DOI: 10.1288/00005537-198801000-00017
25. Kobal G, Klimek L, Wolfensberger M, Gudziol H, Temmel A, Owen CM, Seeber H, Pauli E, Hummel T. Multicenter investigation of 1036 subjects using a standardized method for the assessment of olfactory function combining tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds. *European Archives of Otorhinolaryngology*. 2000; 257(4):205-211. DOI: 10.1007/s004050050223
26. Doty RL. Measurement of chemosensory function. *World journal of otorhinolaryngology - head and neck surgery*. 2018;4(1):11-28. DOI: 10.1016/j.wjorl.2018.03.001
27. Hummel T, Konnerth CG, Rosenheim K, Kobal G. Screening of olfactory function with a four-minute odor identification test: reliability, normative data, and investigations in patients with olfactory loss. *The Annals of Otolaryngology and Rhinology and Laryngology*. 2001;110(10):976-981. DOI: 10.1177/000348940111001015
28. Doty RL. Olfactory dysfunction and its measurement in the clinic. *World Journal of Otorhinolaryngology - Head and Neck Surgery*. 2015;1(1):28-33. DOI: 10.1016/j.wjorl.2015.09.007
29. Doty RL, Shaman P, Dann M. Development of the University of Pennsylvania Smell Identification Test: a standardized microencapsulated test of olfactory function. *Physiology and Behavior*. 1984;32(3):489-502. DOI: 10.1016/0031-9384(84)90269-5
30. Danielides V, Katotomichelakis M, Balatsouras D, Riga M, Simopoulou M, Kantas E, Nikolettos N. Evaluation of prognostic factors for olfaction in nasal polyposis treated by Endoscopic Sinus Surgery. *Rhinology*. 2009;47(2):172-180.
31. Hummel T, Sekinger B, Wolf SR, Pauli E, Kobal G. Sniffin' sticks: olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chemical Senses*. 1997;22(1):39-52. DOI: 10.1093/chemse/22.1.39
32. Toledano A, Gonzalez E, Rodriguez G, Galindo N. The validity of CCCRC test in patients with nasal polyposis. *Rhinology*. 2007;45(1):54-58.
33. Cardesin A, Alobod I, Benitez P, Sierra E, Haro J, Bernal-Sprekelsen M, Picado C, Mullol J. Barcelona Smell Test - 24 (BAST-24): validation and smell characteristics in the healthy Spanish population. *Rhinology*. 2006;44(1):83-89.
34. Kobal G, Palisch K, Wolf SR, Meyer ED, Huttenbrink KB, Roscher S, Wagner R, Hummel T. A threshold-like measure for the assessment of olfactory sensitivity: the 'random' procedure. *European Archives of Otorhinolaryngology*. 2001;258(4):168-172. DOI: 10.1007/s004050100328

35. Davidson TM, Freed C, Healy MP, Murphy C. Rapid clinical evaluation of anosmia in children: the Alcohol Sniff Test. *Annals of the NY Academy of Sciences*. 1998;(855):787-792. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1998.tb10659.x
36. Simmen D, Brinner HR, Hess K. Screeningtest des Geruchssinnesmit Riechdisketten. *Laryngorhinootologie*. 1999; 78(3):125-130. DOI: 10.1055/s-2007-996844
37. Ho WK, Kwong DL, Wei WI, Sham JS. Change in olfaction after radiotherapy for nasopharyngeal cancer – A prospective study. *American Journal of Otolaryngology*. 2002;23(4):209-214. DOI: 10.1053/ajot.2002.123436
38. Савватеева ДМ, Лопатин АС. Обонятельная функция у пациентов с полипозным риносинуситом на фоне топической кортикостероидной терапии. *Российская ринология*. 2013;21(1):24-27. [Savvateeva DM, Lopatin AS. Olfactory function in patients with polyposis rhinosinusitis on the background of topical corticosteroid therapy. *Russian Rhinology*. 2013; 21 (1): 24-27. (In Russian)]
39. Савватеева ДМ, Лопатин АС. Диагностика и лечение обонятельной дисфункции у больных острым риносинуситом. *Российская ринология*. 2010;18(2):8-11. [Savvateeva DM, Lopatin AS. Diagnosis and treatment of olfactory dysfunction in patients with acute rhinosinusitis. *Russian Rhinology*. 2010; 18 (2): 8-11. (In Russian)]
40. Lane AP, Turner J, May L, Reed R. A genetic model of chronic rhinosinusitis-associated olfactory inflammation reveals reversible functional impairment and dramatic neuroepithelial reorganization. *The Journal of Neuroscience*. 2010;30(6):2324-2329. DOI: 10.1523/jneurosci.4507-09.2010
41. Pfaar O, Landis BN, Frasnelli J, Huttenbrink KB, Hummel T. Mechanical obstruction of the olfactory cleft reveals differences between orthonasal and retronasal olfactory functions. *Chemical Senses*. 2006;31(1):27-31. DOI: 10.1093/chemse/bjj002
42. Lund VJ, Kennedy DW. Staging for rhinosinusitis. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 1997;117(3):35-40. DOI: 10.1016/s0194-5998(97)70005-6
43. Wright ED, Agrawal S. Impact of perioperative systemic steroids on surgical outcomes in patients with chronic rhinosinusitis with polyposis: evaluation with the novel Perioperative Sinus Endoscopy (POSE) scoring system. *Laryngoscope*. 2007;117(115):1-28. DOI: 10.1097/mlg.0b013e31814842f8
44. Durr ML, Pletcher SD, Goldberg AN, Murr AH. A novel sinonasal endoscopy scoring system: the discharge, inflammation, and polyps/edema (DIP) score. *International Forum of Allergy and Rhinology*. 2013;3(1):66-72. DOI: 10.1002/alr.21074
45. Psaltis AJ, Li G, Vaezaifshar R, Cho KS, Hwang PH. Modification of the Lund-Kennedy endoscopic scoring system improves its reliability and correlation with patient-reported outcome measures. *Laryngoscope*. 2014;124(10):2216-2223. DOI: 10.1002/lary.24654
46. Hopkins C, Gillett S, Slack R, Lund VJ, Browne JP. Psychometric validity of the 22-item Sinonasal Outcome Test. *Clinical Otolaryngology*. 2009;34(5):447-454. DOI: 10.1111/j.1749-4486.2009.01995.x
47. Lund VJ, Mackay IS. Staging in rhinosinusitis. *Rhinology*. 1993;31(4):183-184.
48. Ryan WR, Ramachandra T, Hwang PH. Correlations between symptoms, nasal endoscopy, and in-office computed tomography in post-surgical chronic rhinosinusitis patients. *Laryngoscope*. 2011;121(3):674-678. DOI: 10.1002/lary.21394
49. Lund VJ, Kennedy DW. Staging for rhinosinusitis. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 1997;117(3):35-40. DOI: 10.1016/s0194-5998(97)70005-6
50. Wright ED, Agrawal S. Impact of perioperative systemic steroids on surgical outcomes in patients with chronic rhinosinusitis with polyposis: evaluation with the novel Perioperative Sinus Endoscopy (POSE) scoring system. *Laryngoscope*. 2007;117(115):1-28. DOI: 10.1097/mlg.0b013e31814842f8
51. Kern RC. Chronic sinusitis and anosmia: pathologic changes in the olfactory mucosa. *Laryngoscope*. 2000; 110(7):1071-1077. DOI: 10.1097/00005537-200007000-00001
52. Yee KK, Pribitkin EA, Cowart BJ, Vainius AA, Klock CT, Rosen D, Feng P, Mclean J, Hahn CG, Rawson NE. Neuropathology of the olfactory mucosa in chronic rhinosinusitis. *American Journal of Rhinology and Allergy*. 2010;24(2):110-120. DOI: 1111/j.1749-6632.2009.04364.x
53. Schlosser RJ, Mulligan JK, Hyer MJ, Karnezis TT, Gudis DA, Soler ZM. Mucous Cytokine Levels in Chronic Rhinosinusitis-Associated Olfactory Loss. *JAMA Otolaryngology – Head and Neck Surgery*. 2016;142(8):731-737. DOI: 1001/jamaoto.2016.0927
54. Савватеева ДМ, Бремке М, Вернер ИА. Использование цифровой объемной томографии в исследовании обонятельной щели и обонятельной ямки. *Российская ринология*. 2009;(19):2:55-55 [Savvateeva DM, Bremke M, Werner IA. The use of digital volume tomography in the study of the olfactory slit and olfactory fossa. *Russian Rhinology*. 2009;19(2):55-55. (In Russian)]
55. Soler ZM, Pallanch JF, Sansoni ER, Jones CS, Lawrence LA, Schlosser RJ, Mace JC, Smith TL. Volumetric computed tomography analysis of the olfactory cleft in patients with chronic rhinosinusitis. *International Forum of Allergy and Rhinology*. 2015;5(9):846-854. DOI: 10.1002/alr.21552
56. Rombaux P, Mouraux A, Bertrand B, Nicolas G, Duprez T, Hummel T. Olfactory function and olfactory bulb volume in patient's wit postinfectious olfactory loss. *Laryngoscope*. 2006; 116(3):436-439. DOI: 10.1097/01.MLG.0000195291.36641.1E
57. Handwerker H, Kobal G. Psychophysiology of experimentally induced pain. *Physiological Reviews*. 1993;73(3):639-671. DOI: 1152/physrev.1993.73.3.639
58. Hummel T, Klimek L, Welge-Lüssen A, Wolfensberger G, Gudziol H, Renner B, Kobal G. Chemo sensorische chevozierte Potenziale zur Klinischen Diagnostik von Riechstörungen. *HNO*. 2000;48(6):481-485. DOI: 10.1007/s001060050602

Сведения об авторах

Вахрушев Сергей Геннадьевич, д.м.н., профессор, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; Клиника новых технологий; адрес: Российская Федерация, 660055, г. Красноярск, ул. Джамбульская, д. 19; Краевая клиническая больница; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка 3а; тел.: +7(902)9902595; e-mail: vsg20061@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7774-0969>

Смбатян Арmine Смбатовна, ассистент, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; Клиника новых технологий; адрес: Российская Федерация, 660055, г. Красноярск, ул. Джамбульская, д.19; тел.: +7(908)0227456; e-mail: amar-88@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5851-8668>

Корнева Юлия Сергеевна, студент, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: +7(933)3227907; e-mail: juliakorneva7@icloud.com, <https://orcid.org/0000-0002-8616-8044>

Author information

Sergey G. Vakhrushev, Dr.Med.Sci., Professor, Prof. V. F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Clinic of new technologies; Address: 19, Dzhambul'skaya Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660055; Regional Clinical Hospital; Address: 3a, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7 (902) 9902595; e-mail: vsg20061@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7774-0969>

Armine S. Smbatyan, Assistant, Prof. V. F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Clinic of new technologies; Address: 19, Dzhambul'skaya Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660055; Phone: +7 (908) 0227456; e-mail: amar-88@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5851-8668>

Julia S. Korneva, student, Prof. V. F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(933)3227907; e-mail: juliakorneva7@icloud.com, <https://orcid.org/0000-0002-8616-8044>

Дата поступления 28.07.2021

Дата рецензирования 11.04.2022

Принята к печати 30.05.2022

Received 28 July 2021

Revision Received 11 April 2022

Accepted 30 May 2022