

А.В. ЦЕПКОЛЕНКО, С.М. ПУХЛИК

ОБОНЯТЕЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ ПРИ КОРОНАВИРУСНОЙ БОЛЕЗНИ

*Каф. оториноларингологии (зав. – проф. С.М. Пухлик)
Одесского национального медицинского университета
(ректор – академик НАМН Украины, проф. В.Н. Запорожан)*

Тезаурус

ACE2 – ангиотензин-превращающий фермент.

COVID-19 (COrona VIRus Disease 2019) – потенциально тяжёлая острая респираторная инфекция, вызываемая коронавирусом SARS-CoV-2.

HCoV-OC43 (Human coronavirus OC43) – коронавирус человека OC43.

MERSCo-V (Middle East respiratory syndrome-related coronavirus) – коронавирус ближневосточного респираторного синдрома.

SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2) – новый коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома-2.

TMPRSS2 (Transmembrane protease, serine 2) – мембрано-связанная сериновая протеаза.

КВИ – коронавирусная инфекция.

КТ – компьютерная томография.

МРТ – магнитно-резонансная томография.

ОД – обонятельная дисфункция.

ОДН – острая дыхательная недостаточность

ОЛ – обонятельная луковица.

ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром.

ПЦР – полимеразная цепная реакция.

COVID-19 – заболевание, вызванное новым коронавирусом, представляет собой стойкую глобальную пандемию [5, 39, 40]. Высокая клиническая и социальная значимость SARS-CoV-2 инфекции обязала многие ведущие медицинские журналы мира немедленно публиковать информацию о COVID-19, но пока эта информация является оперативной и недостаточно доказательной из-за географической, клинической и патофизиологической гетерогенности заболевания.

Обонятельная дисфункция (ОД) может быть единственным ранним клиническим проявлением у пациентов с COVID-19 без каких-либо других значимых признаков [28]. ОД является типичной для заболевания и может оказаться значимым признаком для

проведения тестирования [24, 28]. Американская академия отоларингологии предложила добавить ОД и дисгевзию в список инструментов для скрининга COVID-19 [<https://www.entnet.org/content/reporting-tool-patients-anosmia-related-covid-19>].

Цель этого обзора – ориентировать оториноларинголога в проблеме ОД при SARS-CoV-2 инфекции.

Элементы эпидемиологии и статистики

В июне 2020 г. опубликован онлайн-обзор сообщений по распространенности ОД у пациентов с COVID-19, в том числе в таких странах, как Италия, Испания, Великобритания, Франция, Бельгия, США и Иран [28]: 19 исследований из 21 проведено

бесконтактно путём онлайн-анкетирования и телефонных интервью. Частота ОД у пациентов с COVID-19 в этих исследованиях широко варьировала: от 33,9 до 68%.

По результатам Европейского многоцентрового исследования, включавшего 417 пациентов, о нарушениях восприятия запахов и вкуса сообщали, соответственно, 85,6% и 88,0% инфицированных лиц. ОД предшествовала появлению других симптомов в 11,8% наблюдений и чаще отмечалась у инфицированных женщин по сравнению с мужчинами [30].

Опубликованы результаты мета-анализа для определения показателей распространенности потери обоняния и вкуса у пациентов с COVID-19. В PubMed/Medline, Embase и Web of Sciences был проведен поиск статей, опубликованных до 30 апреля 2020 г. и охватывающих 3 739 больных, у которых был подтвержден COVID-19 (ключевые слова для поиска: «COVID-19», «новый коронавирус 2019», «2019 nCoV» и «SARS-CoV-2», «расстройство обоняния», «расстройство вкуса», «обонятельная», «дизосмия», «аносмия», «вкусовая», «агевзия» и «дисгевзия»). Частота нарушения вкуса составила 49,0% [95% доверительный интервал (ДИ) 34,0-64,0, I2: 96%], частота ОД – 61,0% (95% ДИ 44,0-75,0%). Мета-анализ продемонстрировал высокую частоту нарушений вкуса (49,0%) и обоняния (61,0%) у пациентов с подтвержденным COVID-19 [19].

Клиническая симптоматика

Инкубационный период при COVID-19 колеблется от 2 до 7 суток, редко удлиняется до 14 суток, о большей продолжительности инкубации убедительных данных нет.

Начальный период болезни, как правило, протекает как ОРЗ, характеризуется общеинфекционным синдромом и отсутствием специфических для COVID-19 симптомов. На стадии первичных проявлений болезни отмечается недомогание, повышение температуры до субфебрильных значений, першение в горле, появляется сухой кашель, в ряде случаев – ломота в мышцах и суставах, головная боль, боль в глазных яблоках. Боль в животе без четкой локали-

зации, тошнота, рвота, и диарея могут быть первичными, а иногда и единственными признаками COVID-19 [1, 6, 7].

Кашель, одышка, боль в горле, ринорея, заложенность носа, острый тонзиллит, увеличенные шейные лимфатические узлы или головокружение – это тривиальные симптомы, с которыми отоларинголог может столкнуться при обследовании пациентов с COVID-19. Частота наиболее распространенных симптомов [17]: повышение температуры тела – 83-99 %, кашель – 59-82 %, утомляемость – 44-70 %, потеря аппетита – 40-84 %, одышка – 31-40 %, выделение мокроты – 28-33 %, миалгия – 11-35 %. Реже встречаются головная боль, спутанность сознания, насморк, боль в горле, кровохарканье (менее 10 %). Симптомы гастроэнтерита наблюдаются у \approx 15 % пациентов. Также наблюдаются сыпь и изменение цвета кожи на пальцах рук и ног [4, 17].

В течении COVID-19 можно выделить следующие клинические варианты: ОРЗ с поражением только верхних отделов респираторного тракта; пневмония без ОДН; пневмония с ОДН и снижением SpO₂ <88% (более чем 30% пациентов); ОРДС (3-4% пациентов); сепсис; септический (инфекционно-токсический) шок [7].

Особое внимание обращают на потерю обоняния, вкуса и, что существенно отличает КВИ от гриппа и других респираторных заболеваний, – нарушение тригеминальной чувствительности полости рта [4, 8].

Возникшие на стадии инициации апоптоза нарушения обоняния и вкуса у большей части больных обратимы [8].

Аносмия является ярким признаком инфекции SARS-CoV-2. У пациентов с COVID-19 может возникнуть внезапное начало аносмии без каких-либо других симптомов [17]. Перед началом аносмии также могут присутствовать другие легкие симптомы, такие как сухой кашель [15]. В ретроспективном исследовании [23] 54 (47%) из 114 подтвержденных пациентов с COVID-19 имели аносмию. Исследование также показало, что у пациентов обычно развивалась аносмия через 4,4 суток после начала инфекции SARS-CoV-2 с продолжительностью 8,96 суток, и 98% пациентов могли выздороветь в течение 28 суток [28].

У пациентов с COVID-19 ОД часто сопровождается дисгевзией.

COVID-19 усугубляет риск развития недостаточности питания. Повышение этого риска связано как с клиническими симптомами заболевания (снижение обоняния и вкуса, снижение аппетита, диарея, лихорадка, слабость), так и с социальными факторами (самоизоляция), которые в ряде случаев потенцируют уже предрасполагающие проблемы пожилого человека [2].

ОД недавно была признана важным симптомом COVID-19 и все более широко применяется в качестве маркера для выявления пациентов с COVID-19, в частности, в случаях бессимптомных носителей, которые, не подозревая, могут быть основной причиной распространения болезни [3, 4].

Патогенез

Вирус передаётся воздушно-капельным путём через вдыхание мелких капель, распылённых в воздухе, при кашле, чихании или разговоре. Вирусная нагрузка в носовой полости пациента выше, чем вирусная нагрузка в глотке, как у лиц с симптомами, так и у бессимптомных, что указывает на то, что полость носа является первыми воротами для начальной инфекции [4, 28]. При контактном, воздушно-капельном заражении вирусы, внедряясь и размножаясь в эпителиальных клетках носовой полости, носоглотки, по аксонам терминальных ветвей «мигрируют» в нейроны I, V, VII пары черепно-мозговых нервов [38]. Преградой на их пути к оболочкам и структурам головного мозга становится локальный иммунный контроль на территории взаимодействия вируса с рецепторами ACE2 и TMPRSS2.

Патогенез SARS-CoV-2 инфекции во многом определяется наличием у клеток различных органов и тканей поверхностных рецепторов и мембрано-связанной сериновой протеазы TMPRSS2, позволяющих вирусу проникнуть в клетку-мишень. Оба рецептора для SARS-CoV-2 (ACE2 и CD147) и TMPRSS2 представлены на поверхности эпителиоцитов респираторного и пищеварительного трактов, верхние отделы которых являются входными воротами инфекции [4, 7].

«Мишенью» коронавирусов являются: хеморецепторы сосочков языка, эпителиальные клетки слизистых оболочек полости рта, глотки; афферентные нервные волокна краниальных нервов; при виремии и ретроградном распространении – кора височной доли, ствол мозга [11, 33]. Мимические мышцы лица страдают крайне редко [18].

Отек слизистой оболочки носоглотки и ротоглотки может приводить к временной гипосмии и дисгевзии [24, 27]. Это явление имеет место и при других ОРВИ [31]. Однако, учитывая тропность SARS-CoV-2 к нервной ткани, нельзя исключать и проникновение вируса в ОЛ через проводящие аксоны [7].

SARS-CoV-2 может проникать в головной мозг несколькими путями (вдоль обонятельного нерва уже на ранних стадиях инфекции; инфицируя эндотелиоциты гематоэнцефалического барьера; используя повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера вследствие «цитокинового шторма»), приводя к развитию геморрагической некротизирующей энцефалопатии [25, 32].

Бокаловидные клетки и реснитчатые клетки в слизистой оболочке носа могут быть первоначальным местом заражения SARS-CoV-2, предполагается, что первичная передача SARS-CoV-2 происходит через инфекционные капли. Кроме того, SARS-CoV-2 был обнаружен в слезах пациента с COVID-19, что говорит о том, что вирус может вызывать инфекцию носа через носослезный канал [13].

При назальном вдыхании, инокуляции HCoV-OC43, MERS-CoV-13, SARS-CoV, SARS-CoV-34 у лабораторных животных вирусы были обнаружены через несколько суток после заражения сначала в обонятельной луковице, затем – последовательно – в грушевидной (обонятельной) коре, таламусе, стволе, спинном мозге [8]. Прерывание распространения вируса путем абляции на уровне ОЛ делало невозможным его инвазию в мозговые нейроны. Продвижение к «мишени» по краниальным и блуждающему нервам осуществляется по аксону и дендритам ретроградно, антероградно, транссинаптически [8].

Но в ряде наблюдений потеря обоняния сохраняется от месяцев до лет, и предполагается, что это происходит в результате прямого поражения вирусом обонятельного анализатора [34].

В работе [22] проведено КТ (128-срезовый томограф с 2 источниками) околоносовых пазух и МРТ (3 Тл) обонятельных нервов у 23 пациентов со стойкой anosмией после COVID-19. Между началом anosмии и обследованием был минимум 1 и максимум 4 месяца. На момент визуализации у всех пациентов по результатам Sniffin' Sticks Test была anosмия. В 43,5% наблюдений объем обонятельной луковицы был ниже минимального нормального объема (58 мм³). В 91,3% случаев наблюдалась диффузная гетерогенная гиперинтенсивная структура ОЛ, в 8,7 % – ОЛ имела гомогенную изоинтенсивную структуру и нормальный объем. На КТ околоносовых пазух и носовых ходов отсутствовали признаки синусита и ринита.

В сообщении [16] МРТ пациента с изолированной внезапной anosмией, связанной с SARS-CoV-2, показала нормальный объем и структуру ОЛ.

Около 72,6% этих пациентов восстановили обонятельную функцию в течение первых 8 суток, что позволяет предположить, что в большинстве наблюдений anosмия носит временный характер [24].

Было обследовано 49 пациентов с anosмией и положительным результатом ПЦР на COVID-19 [29]. Средний возраст пациентов составил 45±12,2 года. Полная anosмия присутствовала у 85,7% пациентов, и 91,8% пациентов сообщили о внезапном появлении ОД. Нарушение вкуса отметили 75,5%. На КТ значимых патологических изменений околоносовых пазух не выявлено. Обонятельная щель и решетчатые пазухи выглядели нормально, в то время как в других пазухах частичное помутнение было обнаружено только в некоторых случаях. Значительных изменений слизистой оболочки или аномалий обонятельной щели на КТ у пациентов с anosмией COVID-19 не обнаружено [29].

Anosмия, вызванная SARS-CoV-2, имеет особенности: высокая распространенность в западных странах; внезапное

начало; довольно короткая продолжительность; в большинстве случаев, быстрое выздоровление; anosмия (и дисфункция вкуса) могут быть единственными симптомами у значительной части пациентов; anosмия часто проявляется без заложенности носа или ринореи [11].

Дефицит хемосенсорных функций обычно временный и продолжается от нескольких дней до примерно 2 недель (большинство из них исчезают или значительно улучшаются в течение 7-10 суток) [24].

В одном исследовании сообщается, что запах исчезает немного раньше (пик на 3-и сутки), чем вкус [36]. Время и продолжительность сенсорного дефицита настолько уникальны для COVID-19, что могут дать важные подсказки о потенциальном механизме, который обсуждается ниже.

Для объяснения anosмии у пациентов с COVID-19 рассмотрены 4 возможных механизма: заложенность носа/заложенность носа и ринорея; гибель нейронов обонятельных рецепторов; инфильтрация мозга и поражение обонятельных центров; повреждение опорных клеток обонятельного эпителия.

Заложенность носа/заложенность носа и ринорея изначально рассматривалась как вероятное объяснение anosмии при COVID-19 [11], но теперь этот механизм исключен потому, что большая часть (67-83 % больных, частота зависит от географии) не имеют заложенности носа, обструкции или ринореи, на КТ изображениях у этих пациентов отсутствует какой-либо значительный отек слизистой оболочки носовой щели или околоносовых пазух [29].

Повреждение/деструкция нейронов обонятельных рецепторов считается правдоподобным объяснением anosмии. Однако при более внимательном рассмотрении этот механизм имеет 3 основных несоответствия: временной ход клеточной регенерации по сравнению с клиническим выздоровлением, отсутствие экспрессии вирусных входных белков и отсутствие вируса в обонятельных нейронах.

На замену погибших нейронов обонятельных рецепторов требуется 8-10 суток, на созревание цилий – ещё около 5 суток [26], но время восстановления обоняния

после COVID-19 часто меньше недели [14]. Таким образом, функциональное восстановление после аносмии часто протекает быстрее, чем время, необходимое для замещения нейронов, созревания цилий и роста новых аксонов из обонятельного эпителия через решетчатую пластину для образования синопсов в ОЛ.

Данные *in-silico* показали, что зрелые нейроны обонятельных рецепторов не экспрессируют ACE2, и поэтому вряд ли будут поражены SARS-CoV-2 [9].

Исследование [10] доказало, что именно стентакулярные клетки обонятельного эпителия (также называемые поддерживающими клетками) содержат вирус SARS-CoV-2. То есть обонятельные нейроны не являются начальной и основной мишенью вируса, но их гибель, вероятно, вызывает длительную аносмию.

Инфильтрация мозга и поражение обонятельных центров. Ни одно исследование не показало, что нейроны обонятельных рецепторов или нейроны ОЛ быстро накапливают вирус у нормальных (не генетически модифицированных) животных, по крайней мере, не в течение первых 2 недель после заражения [10]. Соответственно, этот механизм не может объяснить быстро наступающую и преходящую аносмию при COVID-19.

Доказательства того, что сам вирус SARSCoV-2 может достигать мозга по обонятельным путям в острой фазе аносмии отсутствуют. Изменения тканей головного мозга, визуализируемые с помощью МРТ, могли быть вызваны вирусным воспалением или сосудистыми / системными путями.

Повреждение опорных клеток обонятельного эпителия. Этот механизм поддерживается выраженной экспрессией двух рецепторов SARS-CoV-2 белков (ACE2 и TMPRSS2) в практически всех стентакулярных клетках обонятельного эпителия, а также присутствием вируса в первую очередь, если не исключительно, в стентакулярных клетках [10].

Интересно отметить, что гибель стентакулярных клеток не обязательно вызывает гибель нейронов обонятельных рецепторов; исследование [10] показало, что реснички

нейронов (дендритные отростки нейронов обонятельных рецепторов, которые связывают молекулы одоранта) могут временно втягиваться или терять экспрессию белка, что подразумевает временную дисфункцию нейронов, несмотря на сохранение аксонов обонятельного нерва. Смерть и регенерация стентакулярных клеток происходит намного быстрее, чем смерть и регенерация обонятельных нейронов [8, 10], которые должны созреть свои дендриты и вырастить новые аксоны через решетчатую пластинку в обонятельную луковицу. Следовательно, быстрое пополнение стентакулярных клеток соответствует быстрому восстановлению обоняния, которое клинически наблюдается в большинстве случаев.

Стентакулярные клетки тесно связаны метаболически и функционально с обонятельными нейронами и рецепцией запаха: они **эндоцитируют** (очищают) белки, связывающие молекулы одоранта, после передачи сигнала в цилиях нейронов, чтобы восстановить функциональность обонятельных клеток, тем самым повышая чувствительность; **экспрессируют** несколько монооксигеназ семейства CYP450, которые гидроксилируют и помогают удалять токсичные летучие вещества [21]; **снабжают** цилии нейронов глюкозой, необходимой для удовлетворения высоких энергетических потребностей каскада обонятельной трансдукции; **поддерживают** структурную целостность обонятельного эпителия [10].

Вирус SARS-CoV-2 был локализован исключительно в стентакулярных клетках и вызвал массивную дегенерацию обонятельного эпителия и широкую потерю стентакулярных клеток вместе с обонятельными ресничками. Быстрая потеря стентакулярных клеток напоминала ту, что наблюдалась, когда обонятельный эпителий обрабатывали сульфатом никеля в нейротоксических концентрациях – большая часть обонятельных аксонов оставалась нетронутой, что означает, что многие нейроны обонятельных рецепторов выжили. Цилии начали восстанавливаться через 7-10 суток после заражения [10], что предполагает, что одоранты не смогут связываться со своими родственными рецепторами одорантов до тех пор, пока цилии не будут структурно и

функционально восстановлены [26]. Соответственно, коронавирус-индуцированная anosmia или гипосмия может быть прямым воздействием вируса на функцию стентакулярных клеток за счет снижения функции очистки пахучих веществ, или они могут быть косвенными, вызывая вторичную метаболическую или другую дисфункцию нейронов обонятельного рецептора, поскольку стентакулярные клетки также служат для защиты этих нейронов. Стентакулярные клетки регенерируют после повреждения быстрее, чем обонятельные рецепторы нейронов, что может объяснить, почему anosmia COVID-19 обычно непродолжительна.

В качестве альтернативы или помимо индуцированного вирусом разрушения стентакулярных клеток, могут быть последствия инфильтрации иммунных клеток из базальной пластинки в обонятельный эпителий. Инфильтрация иммунных клеток макрофагами и лимфоцитами была показана для обонятельного эпителия млекопитающих и человека, инфицированного SARS-CoV-2 [10], и это, по-видимому, сопровождается значительным увеличением уровней провоспалительных цитокинов, фактор некроза опухоли альфа [37]. Было высказано предположение, что вызванная воспалением потеря экспрессии пахучих рецепторов может способствовать anosмии при COVID-19 [20]. Потенциальная роль воспаления в ОД была недавно рассмотрена в исследовании Y. Goh и соавторов [18].

Почему у некоторых пациентов с COVID-19 наблюдается более длительная anosmia? В то время как подавляющее большинство восстанавливает чувство запаха в течение 1-3 недель, есть сообщения о том, что у некоторых пациентов anosmia или гипосмия сохраняется в течение нескольких месяцев и более. Наиболее вероятное объяснение состоит в том, что в этих случаях была затронута большая площадь сенсорного эпителия, возможно, с более глубоким разрушением эпителия, которое включало гибель большего количества нейронов обонятельных рецепторов. Степень разрушения эпителия варьировала как в исследованиях на людях, так и на животных [10].

Взятые вместе anosmia и гипосмия, наблюдаемые у пациентов с COVID-19, наиболее вероятно вызваны проникновением вируса, инфекцией и гибелью стентакулярных клеток, что не обязательно приводит к инфекции, повреждению, смерти и необходимости регенерации нейронов обонятельных рецепторов. Следовательно, специфическое устранение функции стентакулярных клеток является наиболее вероятным механизмом временной anosмии при COVID-19. Для окончательного доказательства этой гипотезы требуется гистологическое исследование (биопсия) обонятельного эпителия человека во время прогрессирующих стадий инфекции COVID-19, в идеале – путем сравнения биопсии пациентов с anosмией и биопсии пациентов без anosмии.

Прогноз. Головной мозг, в отличие от таких в принципе однородных органов, как печень и легкие, представляет собой по существу не один орган, а сложную систему специфически дифференцированных органов, не обладающих взаимозаменяемостью, он одновременно един и четко разделен, образуя иммунологически привилегированную зону. Известно обоснованное мнение: головной мозг – депо вирусов [12]. Во-первых, гематоэнцефалический барьер – надежная преграда для лимфоцитов; во-вторых, нейроны, лишенные пролиферативных потенциалов, малоприспособлены для вирусной репликации. Вирусы простого герпеса и ветряной оспы «складируют» большинство своих генов в нейронах регионарных ганглиев чувствительных нервов, вирус кори – в нейронах головного мозга.

После того, как вирус SARS-CoV-2 попал в головной мозг, он может сохраняться там в течение многих лет, и такое длительное присутствие может инициировать или усугубить хронические неврологические заболевания, такие как рассеянный склероз и болезнь Паркинсона [35]. Необходимо учитывать, что обонятельный эпителий имеет такую интенсивную экспрессию входных белков для вируса SARS-CoV-2 – самый высокий уровень экспрессии в полости носа – и расположен на основном пути заражения через аэрозольное распространение [11].

Терапия. Этиотропная терапия COVID-19 (SARS-CoV-2) находится в процессе разработки [2, 4,]. Однако в течение текущего года в рамках процесса перепрофилирования установлена эффективность и возможность применения в терапии COVID-19 фармакологических средств различных групп, в том числе и весьма далеких от группы противовирусных препаратов.

Обоняние после COVID-19 в большинстве наблюдений восстанавливается без специфического лечения. Отсутствуют сообщения об исследовании больных с длительно сохраняющейся anosmией.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Varvyanskaya AV, Lopatin AS. [Manifestations of a new coronavirus infection in the upper respiratory tract]. *Russian Rhinology*. 2020; 28(3):157-163. DOI 10.17116/rosrino202028031157. [Article in Russian].
2. Vertkin AL, Shishkova VN, Sycheva AS, Kebina AL, Nosova AV, Uryanskaya KA, Gazikova KhM, Zavyalov GV. [Metabolic Support Opportunities in Coronavirus Infection]. *Therapy*. 2020; 6(7): 146-155. [Article in Russian].
3. Egorov VI, Mustafaev DM, Kochneva AO, Komarova ZhE. [New coronavirus infection in the practice of an otorhinolaryngologist]. *Russian otorhinolaryngology*. 2020; 19(4): 8-12. [Article in Russian].
4. Nikonov EL, Kryukov AI, Kunelskaya NL, Tsarapkin GYu, Vasilenko IP, Bondareva GP, et al. [ENT care in the context of the new coronavirus infection COVID-19]. *Vestn Otorinolaringol*. 2020; 85(4): 70-6. DOI: 10.17116/otorino20208504170. [Article in Russian].
5. Prilutsky AS. [Coronavirus disease 2019. Part 1: coronavirus characteristics, epidemiological features]. *Vestnik of hygiene and epidemiology*. 2020;24(1): 77-86. [Article in Russian].
6. Rusetsky YuYu, Meytel IYu, Babayan AR, Malyavina US. [Otorhinolaryngological aspects of the disease course in children infected with SARS-CoV-2 virus]. *Vestn Otorinolaringol*. 2020; 85(2):63-6. DOI 10.17116/otorino20208502163. [Article in Russian].
7. Shchelkanov MYu, Kolobukhina LV, Burgasova OA, Kruzhkova IS, Maleev VV. [COVID-19: etiology, clinical picture, treatment]. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2020;10(3):421-45. DOI:10.15789/2220-7619-CEC-1473. [Article in Russian].
8. Belopasov VV, Yachou Y, SamoiloVA EM, Baklaushev VP. The Nervous System Damage in COVID-19. *Clin Practice*. 2020;11(2):60-80. doi: 10.17816/clinpract34851.
9. Bilinska K, Jakubowska P, Von Bartheld CS, Butowt R. Expression of the SARS-CoV-2 Entry Proteins, ACE2 and TMPRSS2, in Cells of the Olfactory Epithelium: Identification of Cell Types and Trends with Age. *ACS ChemNeurosci*. 2020 11(11):1555-1562. doi: 10.1021/acscchemneuro.0c00210.
10. BrycheB, St Albin A, Murri S, Lacôte S, Pulido C, Gouilh M, Lesellier S, Servat A, Wasniewski M, Picard-Meyer E, Monchatre-Leroy E, Volmer R, Rampin O, Le Goffic R, Marianneau P, Meunier N. Massive transient damage of the olfactory epithelium associated with infection of sustentacular cells by SARS-CoV-2 in golden Syrian hamsters. *Brain Behav Immun*. 2020; 89:579-586. doi: 10.1016/j.bbi.2020.06.032.
11. Butowt R, Bilinska K. SARS-CoV-2: olfaction, brain infection, and the urgent need for clinical samples allowing earlier virus detection. *ACS Chem Neurosci*. 2020;11(9):1200-3. doi: 10.1021/acscchemneuro.0c00172.
12. Carter CJ. Genetic, Transcriptome, Proteomic, and Epidemiological Evidence for Blood-Brain Barrier Disruption and Polymicrobial Brain Invasion as Determinant Factors in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis Rep*. 2017;1(1):125-157. doi: 10.3233/ADR-170017.
13. Colavita F, Lapa D, Carletti F, Lalle E, Bordi L, Marsella P. SARS-CoV-2 isolation from ocular secretions of a patient with COVID-19 in Italy with prolonged viral RNA detection. *Ann Intern Med*. 2020;173:242-3. doi: 10.7326/M20-1176.
14. Dell'Era V, Farri F, Garzaro G, Gatto M, Aluffi-Valletti P, Garzaro M. Smell and taste disorders during COVID-19 outbreak: Cross-sectional study on 355 patients. *Head Neck*. 2020; 42(7):1591-1596. doi: 10.1002/hed.26288.
15. Eliezer M, Hautefort C, Hamel AL, Verillaud B, Herman P, Houdart E. Sudden and complete olfactory loss function as a possible symptom of COVID-19. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020 doi: 10.1001/jamaoto.2020.0832.
16. Galougahi MK, Ghorbani J, Bakhshayeshkaram M. Olfactory bulb magnetic resonance imaging in SARS-CoV-2-induced anosmia: the first report. *Acad Radiol*. 2020; 27: 892-3. doi:10.1016/j.acra.2020.04.002.
17. Gane SB, Kelly C, Hopkins C. Isolated sudden onset anosmia in COVID-19 infection. A novel

- syndrome? *Rhinology*. 2020;58:299-301. doi: 10.4193/Rhin20.114.
18. Goh Y, Beh DL, Makmur A, Somani J, Chan ACY. Pearls & Oysters: Facial nerve palsy in COVID-19 infection. *Neurology*. 2020;95(8):364-7. doi: 10.1212/WNL.0000000000009863.
 19. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C-Q. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020; 382:1708-1720 doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
 20. Hajikhani B, Calcagno T, Nasiri MJ. Olfactory and gustatory dysfunction in COVID-19 patients: A meta-analysis study. *Physiol Rep*. 2020;8(18): e14578. doi: 10.14814/phy2.14578.
 21. Han AY, Mukdad L, Long JL, Lopez IA. Anosmia in COVID-19: Mechanisms and Significance. *Chem Senses*. 2020; 17:bjaa040. doi: 10.1093/chemse/bjaa040.
 22. Heydel JM, Coelho A, Thiebaud N, Legendre A, Bon AML, Faure P. Odorant-binding proteins and xenobiotic metabolizing enzymes: implications in olfactory perireceptor events. *Anat Rec (Hoboken)*. 2013 Sep;296(9):1333-45. doi: 10.1002/ar.22735.
 23. Kandemirli SG, Altundag A, Yildirim D, Tekcan-Sanli DE, Saatci O. Olfactory Bulb MRI and Paranasal Sinus CT Findings in Persistent COVID-19 Anosmia. *Acad Radiol*. 2020;28(1):28-35. doi: 10.1016/j.acra.2020.10.006.
 24. Klopfenstein T, Kadiane-Oussou NJ, Toko L, Royer PY, Lepiller Q, Gendrin V. Features of anosmia in COVID-19. *Med. Mal. Infect*. 2020;50(5):436-9. doi: 10.1016/j.medmal.2020.04.006.
 25. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020;277(8): 2251-61. doi: 10.1007/s00405-020-05965-1.
 26. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2020;92(6):552-5. doi: 10.1002/jmv.25728.
 27. Liang F. Sustentacular Cell Enwrapment of Olfactory Receptor Neuronal Dendrites: An Update. *Genes (Basel)*. 2020; 11(5):493. doi: 10.3390/genes11050493.
 28. Mao L, Wang M, Chen S, He Q, Chang J, Hong C, Zhou Y, Wang D, Li Y, Jin H, Hu B. Neurological manifestations of hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. *JAMA Neurol*. 2020 Jun 1;77(6):683-90. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127.
 29. Meng X, Deng Y, Dai Z, Meng Z. COVID-19 and anosmia: A review based on up-to-date knowledge. *Am J Otolaryngol*. 2020;41(5):102581. doi: 10.1016/j.amjoto.2020.102581.
 30. Naeini AS, Karimi-Galougahi M, Raad N, Ghorbani J, Taraghi A, Haseli S, Mehrparvar G, Bakshayeshkaram M. Paranasal sinuses computed tomography findings in anosmia of COVID-19. *Am J Otolaryngol*. Nov-Dec 2020;41(6):102636. doi: 10.1016/j.amjoto.2020.102636.
 31. Palacios CM, Santos E, Cervantes MA, Juárez M. COVID-19, a worldwide public health emergency. *Rev Clin Esp*. 2020 Mar 20;221(1):55-61. doi: 10.1016/j.rce.2020.03.001.
 32. Patterson A, Hähner A, Kitzler HH, Hummel T. Are small olfactory bulbs a risk for olfactory loss following an upper respiratory tract infection? *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2015 Nov;272(11):3593-4.
 33. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B. COVID-19-associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy: CT and MRI features. *Radiology*. 2020;296(2): E119-E120. doi: 10.1148/radiol.2020201187.
 34. Rogers JP, Chesney E, Oliver D. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry*. 2020;7(7):611-27. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30203-0.
 35. Soler ZM, Patel ZM, Turner JH, Holbrook EH. A primer on viral-associated olfactory loss in the era of COVID-19. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2020;10(7):814-20. doi: 10.1002/alr.22578.
 36. Spinato G, Fabbris C, Polesel J, Cazzador D, Borsetto D, Hopkins C, Boscolo-Rizzo P. Alterations in Smell or Taste in Mildly Symptomatic Outpatients with SARS-CoV-2 Infection. *JAMA*. 2020;323(20):2089-2090. doi: 10.1001/jama.2020.6771.
 37. Vaira LA, Salzano G, Fois AG, Piombino P, De Riu G. Potential pathogenesis of ageusia and anosmia in COVID-19 patients. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2020 Sep;10(9):1103-4. doi: 10.1002/alr.22593.
 38. Whitcroft KL, Hummel T. Olfactory Dysfunction in COVID-19: Diagnosis and Management. *JAMA*. 2020;323(24):2512-4. Doi:10.1001/jama.2020.8391.
 39. Xu H, Zhong L, Deng J. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci*. 2020;12(1):8. Doi: 10.1038/s41368-020-0074-x.
 40. Zeng ZQ, Chen DH, Tan WP, Qiu SY, Xu D, Liang HX, Chen MX, Li X, Lin ZS, Liu WK, Zhou R. Epidemiology and clinical characteristics of human coronaviruses OC43, 229E, NL63, and HKU1: a study of hospitalized children with acute respiratory tract infection in Guangzhou, China. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018 Feb;37(2):363-369. Doi: 10.1007/s10096-017-3144-z.
 41. Zheng J, Wong LR, Li K. COVID-19 treatments and pathogenesis including anosmia in K18-hACE2 mice. *Nature*. 2021 Jan;589(7843):603-7. Doi: 10.1038/s41586-020-2943-z.

Поступила в редакцию 12.04.2021

© А.В. Цепколенко, С.М. Пухлик, 2021

НЮХОВА ДИСФУНКЦІЯ ПРИ КОРОНАВІРУСНІЙ ХВОРОБИ

Цепколенко ОВ, Пухлік СМ
Одеський національний медичний університет
e-mail: lor@te.net.ua

А н о т а ц і я

Нюхова дисфункція може бути єдиним раннім клінічним проявом у пацієнтів з COVID-19 без будь-яких інших значущих ознак. Вона є типовою для захворювання і може виявитися значущою ознакою для проведення тестування.

Мета огляду – зорієнтувати оториноларинголога в проблемі нюхової дисфункції при SARS-CoV-2 інфекції.

Матеріали і методи: Авторами проведено аналіз наявних клінічних даних з проблеми нюхової дисфункції при SARS-CoV-2 інфекції. Вивчено дані статистики, клінічну симптоматику і патогенез. Для пояснення виникнення аносмії у пацієнтів з COVID-19 розглянуті 4 можливих механізми: закладеність носа та ринорея; загибель нейронів нюхових рецепторів; інфільтрація мозку і ураження нюхових центрів; пошкодження опорних клітин нюхового епітелію.

Проведено аналіз клінічних випадків пацієнтів з тривалою аносмією на тлі COVID-19.

Висновки: Нюх після COVID-19 в більшості спостережень відновлюється без специфічного лікування. Відсутні повідомлення про дослідження хворих з довготривалою аносмією.

Ключові слова: нюхова дисфункція, COVID-19, SARS-CoV-2 інфекція, нюхова цибулина, аносмія, ринорея.

OLFACTORY DYSFUNCTION IN CORONAVIRUS DISEASE

Tsepkoenko A, Pukhlik S
Odessa National Medical University, Department of Otorhinolaryngology
e-mail: lor@te.net.ua

Abstract

Olfactory dysfunction may be the only early clinical manifestation in COVID-19 patients with no other significant signs. It is typical of the disease and can be significant for testing.

The purpose of the review is to provide guidance to the otorhinolaryngologist in the problem of olfactory dysfunction in SARS-CoV-2 infection.

Materials and Methods: The authors analyzed the available clinical data on the problem of olfactory dysfunction in SARS-CoV-2 infection. The data of statistics, clinical symptoms and pathogenesis were studied. To explain anosmia in COVID-19 patients, 4 possible mechanisms are considered: nasal congestion / nasal congestion and rhinorrhea; death of olfactory receptor neurons; infiltration of the brain and damage to the olfactory centers; damage to the supporting cells of the olfactory epithelium.

The analysis of clinical cases of patients with prolonged anosmia against the background of COVID-19 was carried out.

Conclusions: Smell after COVID-19 in most cases is restored without specific treatment. There are no reports of studies in patients with long-term anosmia.

Keywords: olfactory dysfunction, COVID-19, SARS-CoV-2 infection, olfactory bulb, anosmia, rhinorrhea.