ОБЗОР

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

НАРУШЕНИЕ ОБОНЯНИЯ У БОЛЬНЫХ COVID-19

Артеменко А.Р., Данилов Ал.Б., Плиева А.М.

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Москва, Россия

Резюме. *Коронавирусная болезнь 2019 года (COVID-19) вызвала глобальную пандемию и стала объектом активного изучения. COVID-19 имеет множество клинических проявлений, но нарушение обоняния стало его своеобразной «визитной карточкой». Целью данного обзора является анализ научных данных об аносмии при COVID-19 по результатам первичных исследований с использованием баз данных PubMed, Google Scholar, eLIBRARY. Нарушение обоняния — очень распространенный симптом при COVID-19: до 85% пациентов сообщают об этих субъективных ощущениях, но объективное обонятельное тестирование демонстрирует еще более высокую распространенность — до 98% пациентов. До 27% пациентов могут испытывать внезапное начало аносмии в качестве первого симптома. Поэтому аносмия может иметь решающее значение для своевременной идентификации инфицированных SARS-CoV-2 лиц, которые могут передавать вирус. Особенностью нарушений обоняния при COVID-19 является сохранность условий для нормального трансназального потока воздуха, когда характерные для других респираторных вирусных инфекций отек, гиперемия слизистой носа и ринорея выражены незначительно или вообще отсутствуют. Результаты исследований показывают, что обонятельный эпителий полости носа — область усиленного связывания, репликации и накопления SARS-CoV-2, что обусловлено активной экспрессией двух рецепторов «хозяина» (протеаз АПФ2 и ТМПС2) многочисленными ненейрональными клетками обонятельного эпителия. Предполагается, что первично поражаются преимущественно опорные клетки обонятельного эпителия, а поражение обонятельных рецепторных нейронов и нейронов обонятельной луковицы происходит вторично. Однако окончательную клиническую и патофизиологическую значимость обонятельных симптомов еще предстоит выяснить.*

Ключевые слова: нарушение обоняния; обонятельный эпителий; запах; аносмия; SARS-CoV-2; COVID-19; коронавирусная инфекция.

Для цитирования: Артеменко А.Р., Данилов Ал.Б., Плиева А.М. Нарушение обоняния у больных COVID-19. *Российский неврологический журнал.* 2020;25(6):4–11. DOI 10.30629/2658-7947-2020-25-6-4-11
Для корреспонденции: Артеменко А.Р., e-mail: aartemenko@gmail.com
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Информация об авторах
Артеменко А.Р., https://orcid.org/0000-0002-6219-3384; e-mail: aartemenko@gmail.com
Данилов Ал.Б., https://orcid.org/0000-0003-2958-4479; e-mail: danilov@intermeda.ru
Плиева А.М., https://orcid.org/0000-0002-3030-1918; e-mail: plieva_amilta@mail.ru

SMELL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH COVID-19

Artemenko A.R., Danilov Al.B., Plieva A.M.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 119991, Moscow, Russia

Abstract. *Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is the cause of a global pandemic and the object of numerous studies worldwide. COVID-19 has many clinical manifestations, but smell dysfunction has become its unique "visiting card". The purpose of this review is to analyze scientific data on anosmia in COVID-19 based on the results of primary research using PubMed, Google Scholar, and eLIBRARY databases. Olfactory dysfunction is a very common symptom in COVID-19: up to 85% of patients report these subjective sensations, but objective olfactory testing shows a higher prevalence — up to 98%. Up to 27% of patients may experience a sudden onset of anosmia as the first symptom. Therefore, anosmia can be crucial in timely identification of individuals infected with SARS-CoV 2. A feature of olfactory disorders in COVID-19 is the preservation of normal transnasal air flow conditions, when edema, hyperemia of the nasal mucosa and rhinorrhea characteristic of other respiratory viral infections are expressed slightly or aren`t expressed at all. Many studies show that the olfactory epithelium of the nasal cavity is an area of enhanced binding, replication, and accumulation of SARS-CoV2, which is due to the active expression of two host receptors (APF2 and TMPS2 proteases) by numerous non-neuronal olfactory epithelium cells. It is supposed that supporting cells of the olfactory epithelium are primarily affected, and olfactory receptor neurons and olfactory bulb neurons are affected secondarily. However, the final clinical and pathophysiological significance of olfactory symptoms remains to be determined.*

Keywords: smell dysfunction; olfactory loss; olfactory epithelium; smell; anosmia; SARS-CoV-2; COVID-19; coronavirus infection.

For citation: Artemenko A.R., Danilov Al.B., Plieva A.M. Smell dysfunction in patients with COVID-19. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskiy Zhurnal)*. 2020;25(6):4–11. DOI 10.30629/2658-7947-2020-25-6-4-11

For correspondence: Artemenko A.R., e-mail: aartemenko@gmail.com
Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.
Acknowledgements. The study had no sponsorship.
Information about authors
Artemenko A.R., https://orcid.org/0000-0002-6219-3384; e-mail: aartemenko@gmail.com
Danilov Al.B., https://orcid.org/0000-0003-2958-4479; e-mail: danilov@intermeda.ru
Plieva A.M., https://orcid.org/0000-0002-3030-1918; e-mail: plieva_amilta@mail.ru

Received 19.11.20
Accepted 24.11.20

Использованные сокращения

COVID-19 — аббревиатура от англ. COronaVIrus Disease 2019; SARS-CoV-2 — международное научное название вируса, аббревиатура от англ. Severe Acute Respiratory Syndrome-related COronaVirus 2; АПФ2 — ангиотензинпревращающий фермент 2; ВАШ — визуальная аналоговая шкала; МКБ-10 — Международная классификация болезней 10-го пересмотра; МРТ — магнитно-резонансная томография; РНК — рибонуклеиновая кислота; ТМПС2 — трансмембранная протеаза серина 2.

Нарушение обоняния считается типичным проявлением новой коронавирусной инфекции [1–4]. Хотя этот симптом не определяет общую тяжесть состояния пациента [5], не несет прямой опасности для жизни, но по праву стал «опознавательным» признаком новой инфекции. Потеря обоняния наблюдается у многих инфицированных людей, иногда оставаясь единственным симптомом заболевания, что затрудняет диагностику и повышает риск дальнейшего распространения инфекции [6–9].

Основные механизмы возникновения обонятельных симптомов при COVID-19 остаются до конца неясными. Ведутся активные исследования, цель которых — установить, какой из трех отделов обонятельного анализатора является зоной поражения новой коронавирусной инфекции: периферический, проводниковый или центральный (корковый), и таким образом подтвердить или опровергнуть первоначальную гипотезу о нейротропности вируса SARS-CoV-2 и его предполагаемых нейроинвазивных свойствах, со специфичным (таргетным) поражением обонятельной системы [10, 11].

Функциональная анатомия, терминология и классификация нарушений обоняния

Обоняние — это способность ощущать и идентифицировать запахи [12]. Функционирование этого органа чувств обеспечивается работой специального обонятельного анализатора и является крайне важным для поддержания нормальной жизнедеятельности человека на высоком уровне [13].

Обонятельный анализатор представляет собой трехнейронный путь [14]. Он начинается периферическим отделом первыми нейронами обонятельного пути, которые представлены нейросенсорными рецепторными биполярными клетками числом около 6 млн и располагаются в обонятельном эпителии верхней носовой раковины.

Помимо обонятельных рецепторных нейронов, обонятельный эпителий содержит еще 2 типа клеток [15]:

– опорные клетки, обеспечивающие структурную поддержку (или архитектурную целостность) и функциональное обеспечение работы всего обонятельного эпителия, в том числе рецепторных обонятельных нейронов;
– базальные клетки, функциональное назначение которых состоит в постоянном обновлении клеточного состава обонятельного эпителия.

Необходимо отметить, что структура и функция опорных клеток обонятельного эпителия оказались крайне важны в контексте новой коронавирусной инфекции, так как именно эти клетки «выбирает» вирус SARS-CoV-2 для первичного проникновения, размножения и накопления в организме человека [16].

Молекулы одоранта (пахучего вещества) во вдыхаемом воздухе проходят через носовые ходы и попадают на покрывающую обонятельный эпителий слизь, растворяясь в ней [17]. Далее молекулы одоранта связываются с белками, создавая одорант-белковые комплексы, транспортируются к дендритам обонятельных нейронов и связываются с рецепторным белком на их мембране, что в конечном итоге приводит к генерации потенциала действия.

Носовой эпителий, включая обонятельные нейроны, постоянно подвергается негативным воздействиям различных веществ, которые попадают в носовую полость с потоком вдыхаемого воздуха. Поэтому для предотвращения значительного повреждения эпителия и, соответственно, нарушения обоняния клетки эпителия заменяются новыми каждые 2 месяца (около 8 нед.), что происходит благодаря постоянной дифференциации базальных клеток в новые эпителиальные, в том числе нейрональные клетки [18].

Пучки аксонов обонятельных рецепторных нейронов идут через обонятельные отверстия в решетчатой кости до обонятельной луковицы, формируя обонятельный нерв. Волокна обонятельных нервов являются безмякотными.

Вторые нейроны обонятельного пути находятся в расположенной на вентральной поверхности лобной доли обонятельной луковице, которая представляет большую многослойную нейросеть для первич-

ной пространственно-временной обработки запаха. От обонятельной луковицы аксоны следуют в составе обонятельного тракта, который далее делится на латеральную и медиальную обонятельные полоски. Волокна латеральной полоски следуют к третьим нейронам, достигая препириформной области (миндалевидного тела, полулунной и охватывающей извилин), откуда аксоны направляются к крючку и парагиппокампальной извилине (корковые проекционные поля и ассоциативные поля обонятельной системы; поле 28 по Бродману). В свою очередь, волокна медиальной полоски следуют до ядер области перегородки, от которых проекции идут в лимбическую систему и противоположное полушарие. Многочисленные связи обонятельной системы с различными областями головного мозга обеспечивают висцеральные, эмоциональные и поведенческие реакции на ощущаемый запах [19].

Нарушения обоняния могут быть врожденными и приобретенными, они разделяются также на риногенные и нейросенсорные [12]. Приобретенные риногенные нарушения обоняния — самая частая лор-патология, характерная для большинства острых респираторных вирусных инфекций. Нейросенсорные нарушения обоняния — редкое расстройство, которое может быть связано как с поражением периферической (нейроэпителиальные клетки и обонятельные нервы), так и центральной (обонятельная луковица, обонятельный тракт, обонятельный треугольник, кортикальные проекции) частей обонятельного анализатора.

Нарушения обоняния также подразделяются на количественные (чаще всего это снижение или отсутствие обоняния — гипосмия и аносмия) и качественные — в виде искажения восприятия запахов или нарушения идентификации запахов (паросмия).

Согласно МКБ-10, нарушения обоняния классифицируются в разделе R: R43.0 — Аносмия; R43.1 — Паросмия; R43.8 — Другие и неуточненные нарушения обоняния и вкусовой чувствительности (сочетанное нарушение обоняния и вкуса) [20].

Диагностика нарушений обоняния

Пандемия COVID-19 вызвала многочисленные исследования, посвященные клиническим и фундаментальным аспектам новой коронавирусной инфекции. Показано, что вызванная вирусом SARS-CoV-2 инфекция может проявляться комплексом симптомов, в том числе нарушением (снижением или полным отсутствием) восприятия запахов (табл. 1).

Наличие и степень нарушения обоняния чаще всего определяют по жалобам (или самоотчетам) пациентов [21]. Для получения более полной информации используют специальные опросники для самостоятельного заполнения пациентами. Обычно просят оценить выраженность феномена в баллах по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) или по степени выраженности (легкая, средняя, тяжелая, полная потеря обоняния).

Объективную оценку нарушения обоняния позволяет получить специальное тестирование для выявления обонятельной дисфункции. Применяются тесты качественного и количественного тестирования идентификации запахов, в состав которых входит набор одорантов — веществ с четким, хорошо определяемым запахом [22]. Например, тест Пенсильванского университета (UPSIT) состоит из 40 одорантов.

Таблица 1

Основные клинические проявления инфекции, вызванной SARS-CoV-2 [1–3]

• повышение температуры тела
• кашель (сухой с небольшим количеством трудно отделяемой мокроты)
• миалгии и ломота в теле; головная боль
• общая слабость
• одышка, затрудненное дыхание
• нарушения обоняния
• нарушение вкуса
• першение, боль в горле
• ощущение заложенности, стеснения в грудной клетке
• сыпь
• учащенное сердцебиение
• диарея, тошнота, рвота (редко)

Table 1

Main clinical manifestations of the infection caused by SARS-CoV-2 [1–3]

• fever
• dry cough (difficult expectoration)
• myalgia and body pain; headache
• general weakness/fatigue
• breathlessness/respiratory failure
• disturbances in smell perception
• disturbances in taste perception
• throat irritation/sore throat
• chest discomfort
• rash
• heart palpitations
• diarrhea, nausea, vomiting (rarely)

Распространенность и особенности клинических проявлений

Опубликованные данные из разных стран показывают, что до 85% пациентов с COVID-19 жалуются на потерю или снижение ощущения запахов [6–9, 11, 16, 21–35].

Однако объективное количественное тестирование выявило нарушение обоняния уже у абсолютного большинства пациентов. Так, 98% пациентов имели аносмию или гипосмию, хотя активно жаловались на нарушения обоняния только 33% пациентов исследованной группы [36]. Авторами сделан важный вывод о том, что нарушение обоняния является облигатным симптомом COVID-19. Также ими предложено использовать тестирование обоняния для ранней идентификации заболевания, чтобы выявить нуждающихся в раннем начале лечения или в карантине.

Нарушение восприятия запахов у большинства пациентов проявляется в самом начале новой коронавирусной инфекции одновременно с другими признаками, являясь одним из ранних и устойчи-

вых симптомов [37]. А аносмия как первый симптом отмечается у 11,8–27% пациентов. В большинстве случаев обоняние исчезает на 3-и сутки заболевания, что показано в недавнем исследовании с участием 103 пациентов с установленным диагнозом COVID-19 [38].

В этом же исследовании были получены данные о степени тяжести нарушения обоняния при COVID-19. Оказалось, что у 80% пациентов развивается полная потеря способности ощущать запахи (аносмия) [38].

Клинической особенностью нарушений обоняния при новой коронавирусной инфекции является сохранность условий для нормального трансназального потока воздуха [9]. Характерные для других вирусных респираторных инфекций отек, гиперемия слизистой оболочки носа и ринорея обычно выражены незначительно или вообще отсутствуют. Данные клинические находки нашли подтверждение в результатах инструментальных исследований. Так, например, на МРТ обонятельной луковицы, полости носа и придаточных пазух в режиме Т2 у 27-летнего мужчины с изолированной внезапной аносмией и положительной полимеразной цепной реакцией SARS-CoV-2 в острой фазе заболевания [9] выявлялись нормальный объем и интенсивность сигнала от обонятельной луковицы и обонятельного тракта без признаков обструкции воздухоносных путей полости носа. Полученные данные согласуются с предыдущими сообщениями 2002–2003 гг. об аносмии у пациентов с другой коронавирусной инфекцией — SARS-CoV, где также отсутствовали МР-изменения обонятельной луковицы и тракта [39]. Таким образом, при инфекции COVID-19 развивается особое поражение обонятельной системы, не похожее на другие респираторные вирусные инфекции, но сходное с поражением другими коронавирусами.

Выявление у большинства пациентов с первых дней заболевания аносмии без признаков риногенных нарушений (насморка, заложенности носа), при любой тяжести течения инфекции, а также в любом сочетании с другими симптомами COVID-19 или даже как моносимптома [6, 40, 41] привели к выдвижению гипотезы о нейротропности и нейроинвазивных свойствах вируса SARS-CoV-2 со специфичным (таргетным) поражением обонятельной системы [11]. Данная гипотеза основывалась на предварительных мнениях о возможности диссеминации SARS-CoV-2 из системного кровотока или через пластинку решетчатой кости в головной мозг, а изменение обоняния (аносмия) на ранней стадии заболевания объяснялось поражением ЦНС вирусом, проникающим через обонятельный нерв [1]. Однако не исключались иные причины аносмии: отек слизистой оболочки носа или вирусное поражение обонятельного эпителия, слизистой оболочки носа. Дальнейшие наблюдения и накопленные клинические данные многочисленных исследований показали, что поражение ЦНС у пациентов с COVID-19 развивается редко, как и выраженные воспалительные изменения со стороны слизистой носа [1–5, 16, 42, 43].

Наблюдение за пациентами с COVID-19 показывает, что у большинства обоняние постепенно восстанавливается одновременно с регрессом других проявлений заболевания и улучшением общего состояния пациентов. Например, обонятельные нарушения регрессировали у 72,5% COVID-19-позитивных пациентов. Из них у 18% пациентов в течение 1 нед., у 37,5% в срок от 1 до 2 нед., у 18% в течение 2–4 нед. [44].

Был сделан вывод об обратимости и краткосрочности нарушений обоняния, что характерно для пациентов с легкой и умеренной тяжестью течения заболевания [21, 38, 41, 45, 46].

Предполагаемые патофизиологические механизмы поражения ольфакторной системы

Пока остаются неясными точные патофизиологические механизмы повреждения обонятельной системы человека, вызванного вирусом SARS-CoV-2. Это связано с отсутствием достаточного числа нейровизуализационных и гистопатологических исследований в острой фазе заболевания, а также отсутствием исследований вирусных культур инфицированного обонятельного эпителия.

Тем не менее полученные во всех клинических исследованиях острой фазы заболевания COVID-19 данные о краткосрочности и обратимости нарушений обоняния позволили предполагать специфическое для данного вируса поражение обонятельного эпителия, который может быстро регенерировать и восстанавливаться после вирусного повреждения.

Но на какие именно клетки или какие структуры обонятельного эпителия «нацелен» новый коронавирус?

Чтобы ответить на этот вопрос и раскрыть механизм нарушения обоняния, были предприняты экспериментальные исследования с применением современных технологий: одноклеточного секвенирования РНК (RNAseq), полимеразной цепной реакции с обратной транскриптазой (ОТ-ПЦР), цитогенетического метода флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH), Western blot (белковый иммуноблот) и иммуноцитохимии [47, 48].

Целью изучения стали два мембранных белка-рецептора для нового коронавируса (ангиотензинпревращающий фермент 2 — АПФ2, трансмембранная протеаза серина 2 — ТМПС2) и клетки обонятельного эпителия, которые их экспрессируют [49].

Известно, что белки-рецепторы помогают новому коронавирусу проникнуть в организм хозяина: АПФ2 связывается с шипиковыми протеинами вирусной частицы, а ТМПС2 активирует эти протеины, запуская тем самым механизм проникновения в клетку. Затем вирусы реплицируются в клетках-мишенях с высвобождением зрелых вирионов, которые в свою очередь вторгаются в новые клетки-мишени. Таким образом, эти две протеазы облегчают первоначальное связывание, репликацию и накопление вируса.

Результаты исследований показали, что на поверхности клеток обонятельного эпителия крайне высока экспрессия ключевых генов обоих рецепторов коронавируса. Однако экспрессируют рецеп-

торы для SARS-CoV-2 только опорные, базальные и периваскулярные клетки обонятельного эпителия, но не нейрональные клетки [47, 48] (рис. 1).

Кроме того, крупные популяции клеток организма человека, которые необходимы для проникновения нового коронавируса в организм и могут служить его первоочередными мишенями, обнаружены не только в носовом эпителии, но также в легких и кишечнике [48]. Еще один интересный факт обсуждается исследователями в данной работе. Авторы показали, что с возрастом увеличивается экспрессия белков, которые новый коронавирус использует «для входа» в клетку хозяина [48]. Пока это показано в эксперименте на животных. Но если это верно также и для людей, то данная находка может объяснить, почему люди старшего возраста более восприимчивы к инфекции COVID-19.

Таким образом, теперь известно, что обонятельные сенсорные нейроны эпителия и обонятельной луковицы не имеют рецепторов для SARS-CoV-2, что предполагает вторичный генез нарушения функции и, возможно, структуры обонятельных рецепторных нейронов. Обсуждаются как минимум 3 сценария того, по каким механизмам развиваются обонятельные нарушения у пациентов с COVID-19, и все они связаны с первичным поражением вирусом ненейрональных клеток обонятельного эпителия [47, 48].

1. Поражение опорных клеток и сосудистых перицитов в обонятельном эпителии и обонятельной луковице может вызвать значительные воспалительные реакции [50], что нарушит функцию обонятельных нейронов эпителия и нейронов луковицы.

2. Повреждение опорных клеток, которые отвечают за местный водный и ионный баланс, может косвенно негативно влиять на генерацию и передачу сигналов от обонятельных нейронов в мозг [51].

3. Повреждение опорных клеток может приводить к диффузному разрушению всей структуры/архитектоники обонятельного эпителия, что может привести к полной потере обоняния [52].

Итак, характерное клиническое проявление COVID-19 в виде нарушения обоняния отражает особую патофизиологию этого нового заболевания. Но пока неясно, по какому из 3 механизмов оно развивается, что требует продолжения исследований.

Дополнительным свидетельством крайне интенсивной репликации коронавируса в носовой полости являются самые высокие показатели титров вируса, получаемые при анализе отделяемого из носа [16]. Поэтому некоторые исследователи предполагают, что обонятельный эпителий полости носа может быть наилучшим субстратом для раннего обнаружения вируса SARS-CoV-2 еще до появления симптомов или даже у бессимптомных людей. Это крайне актуально, учитывая очень высокую контагиозность нового коронавируса, при этом попытки замедлить и остановить пандемию зависят в том числе от качества выполняемых диагностических тестов.

Обсуждается еще один механизм вовлечения обонятельной системы в инфекционный процесс, вызванный новым коронавирусом. Возможна инициация обонятельными рецепторными нейронами быстрых иммунных реакций (или реакции гуморального иммунитета) на ранних стадиях заболевания, вероятнее всего на субъединицу S1 нового коронавируса, которая обладает высокой иммуногенностью [16]. Это основывается на факте, что нервная система может инициировать реакции врожденного иммунитета [53].

Связывание вируса приводит к активации нейронов и провоспалительным эффектам в обонятельном эпителии. Как следствие, некоторые нейроны подвергаются апоптозу, что может привести к временному нарушению генерации и передачи обонятельных стимулов. Эти данные предполагают возможную универсальную роль обонятельных нейронов как вирусных сенсоров первой линии и инициаторов противовирусных защитных иммунных реакций.

Инициация реакции гуморального иммунитета через обонятельные сенсорные нейроны не обязательно должна быть опосредована только известными белками-рецепторами (АПФ2 и ТМПС2). Для этого могут потребоваться дополнительные, еще не идентифицированные белки, способные обеспечивать внутриклеточную сигнализацию [16]. С этой точки зрения инфицированные SARS-CoV-2 люди с нарушением обоняния фактически представляют людей с более быстрым и/или сильным иммунным ответом и лучшей мобилизацией организма против новой коронавирусной инфекции. Что касается пожилых пациентов, то возрастзависимое снижение числа обонятельных рецепторных нейронов у пожилых людей потенциально может замедлить их

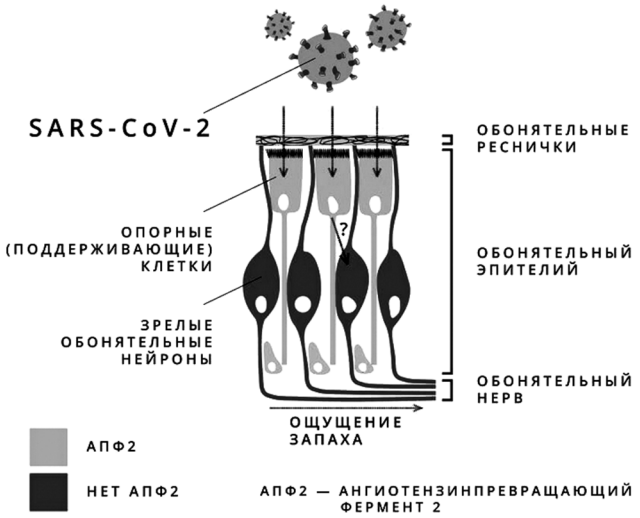

Рис. 1. Схема предполагаемого проникновения SARS-CoV-2 в организм человека через клетки обонятельного эпителия
Fig. 1. A scheme of the probable penetration of SARS-CoV-2 into the human body through the cells of the olfactory epithelium.
ACE2 — angiotensin-converting enzyme-2. Обонятельные реснички — Olfactory cilia. Обонятельный эпителий — Olfactory epithelium. Обонятельный нерв — Olfactory nerve. Опорные клетки — Supporting cells. Зрелые обонятельные нейроны — Mature olfactory neurons. Ощущение запаха — Sense of smell. АПФ2 — ACE2. Нет АПФ2 — ACE2 absence

ранний иммунный ответ и, следовательно, привести к более тяжелым симптомам COVID-19 [54]. Однако для подтверждения данной гипотезы необходимы исследования, ориентированные на дополнительные аспекты взаимодействия нового коронавируса и нервной системы, особенно структур обонятельного анализатора.

Заключение

Нарушение обоняния у пациентов с COVID-19 — ранний симптом заболевания обычно тяжелой степени с полной потерей функции ощущения запахов, но обратимый в большинстве случаев. Клиническая картина представляет особое, нехарактерное для других респираторных вирусов поражение обонятельной системы с сохранностью условий для нормального трансназального потока воздуха при отсутствии или незначительной выраженности отека, гиперемии слизистой носа и/или ринореи.

Результаты проведенных исследований показали, что обонятельный эпителий полости носа — область усиленного связывания, репликации и накопления нового коронавируса, что обусловлено активной экспрессией двух рецепторов «хозяина» (протеаз АПФ2 и ТМПС2) многочисленными ненейрональными клетками обонятельного эпителия. При этом первично поражаются опорные клетки, а также базальные и периваскулярные клетки обонятельного эпителия, а поражение обонятельных рецепторных нейронов и нейронов обонятельной луковицы происходит вторично.

Окончательную клиническую и патофизиологическую значимость обонятельных симптомов еще предстоит выяснить.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы благодарят за помощь в подготовке рисунка для статьи Антона Калмыченко и Марию Михайлову, студия «NGD» (www.tastygdesign.com).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Временные методические рекомендации Минздрава России. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 9 (26.10.2020). [Temporary guidelines of the Ministry of Health of Russiania *(Vremennyye metodicheskiye rekomendatsii Minzdrava Rossii).* Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 9 (10.26.2020). (In Russian)]. URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/550/original/MP_COVID-19_(v9).pdf?1603788097
2. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020;323(13):1239–1242. https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648
3. Vetter P., Vu D.L, L'Huillier A.G. Schibler M., Kaiser L., Jacquerioz F. Clinical features of covid-19. *BMJ.* 2020;369:m1470. https://doi.org/10.1136/bmj.m1470
4. Lovato A., de Filippis C. Clinical Presentation of COVID-19: A Systematic Review Focusing on Upper Airway Symptoms. *Ear. Nose Throat. J.* 2020;99(9):569–576. https://doi.org/10.1177/0145561320920762
5. Глыбочко П.В., Фомин В.В., Авдеев С.Н. Моисеев С.В., Яворовский А.Г., Бровко М.Ю. и др. Клиническая характеристика 1007 больных тяжелой SARS-CoV-2 пневмонией, нуждавшихся в респираторной поддержке. *Клиническая фармакология и терапия.* 2020;29(2):21–29. [Glybochko P.V., Fomin V.V., Avdeev S.N., Moiseev S.V., Yavorovsky A.G., Brovko M.Yu. et al. Clinical characteristics of 1007 intensive care unit patients with SARS-CoV-2 pneumonia. *Clinical pharmacology and therapy (Klinicheskaya farmakologiya i terapiya).* 2020;29(2):21–29. (In Russian)]. https://doi.org/10.32756/0869-5490-2020-2-21-29
6. Hjelmesæth J., Skaare D. Loss of smell or taste as the only symptom of COVID-19. *Tidsskr. Nor. Laegeforen.* 2020;140(7). https://doi.org/10.4045/tidsskr.20.0287
7. Cetinkaya E.A. Coincidence of COVID-19 Infection and Smell-Taste Perception Disorders. *J. Craniofac. Surg.* 2020;31(6):e625–e626. https://doi.org/10.1097/SCS.0000000000006601
8. Beltrán-Corbellini Á., Chico-García J.L., Martínez-Poles J., Rodríguez-Jorge F., Natera-Villalba E., Gómez-Corral J. et al. Acute-onset smell and taste disorders in the context of COVID-19: a pilot multicentre polymerase chain reaction based case-control study. *Eur. J. Neurol.* 2020;10.1111/ene.14273. https://doi.org/10.1111/ene.14273
9. Galougahi M.K., Ghorbani J., Bakhshayeshkaram M., Naeini A.S., Haseli S. Olfactory Bulb Magnetic Resonance Imaging in SARSCoV-2-Induced Anosmia: The First Report. *Acad. Radiol.* 2020;27(6):892–893. https://doi.org/10.1016/j.acra.2020.04.002
10. Baig A.M., Khaleeq A., Syeda H. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS Chem. Neurosci.* 2020;11(7):995–998. https://doi.org/10.1021/acschemneuro.0c00122
11. Li Y.C, Bai W.Z, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV-2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J. Med. Virol.* 2020;92(6):552–555. https://doi.org/10.1002/jmv.25728
12. Радциг Е.И., Осипова Е.П. О классификации нарушений обоняния (на основе отечественных и иностранных документов). *Российская оториноларингология.* 2019;18(3(100)):7–92. https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-3-87-92. [Radtsig E.I., Osipova E.P. On the classification of olfactory disorders (based on domestic and foreign documents). *Russian Otorhinolaryngology (Rossiyskaya Otorinolaringologiya).* 2019;18(3(100)):87–92. (In Russian)]. https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-3-87-92
13. Tortora G.J., Derrickson B. The Special Senses. In Chapter 17, Principles of Anatomy and Physiology. 14th Edition. 2014. John Wiley & Sons, Inc. URL: https://studylib.net/doc/9511559/chapter-17
14. Doty R.L. The Olfactory System and Its Disorders. *Semin. Neurol.* 2009;29(1):074–081. https://doi.org/10.1055/s-0028-1124025
15. Gane S. What We Do Not Know About Olfaction. Part 1: From Nostril to Receptor. *Rhinology.* 2010;48(2):131–8. https://doi.org/10.4193/Rhin09.068
16. 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):1200–1203. https://doi.org/10.1021/acschemneuro.0c00172
17. Смбатян А.С., Вахрушев С.Г., Ермайкина Е.А. Патогенетические аспекты перцептивных расстройств функции обоняния у пациентов с атрофическим ринитом. *Современные проблемы науки и образования.* 2016 6:109. [Smbatyan A.S., Vakhrushev S.G., Ermaykina E.A. Pathogenetic aspects of perceptual disorders of the olfactory function in patients with atrophic rhinitis. *Modern Problems of Science and Education (Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya).* 2016;6:109. (In Russian)]. https://doi.org/10.17513/spno.25643
18. Обухова Л.М., Мухина И.В. Роль базальных клеток обонятельного эпителия в нейрогенезе. *Клеточная транс-*

плантология и тканевая инженерия. 2011;6(1):49–54. [Obukhova L.M., Mukhina I.V. The Role of the Olfactory Epithelium Basal Cells in Neurogenesis. *The cell transplantology and the tissue engineerin (Kletochnaya transplantologiya i tkanevaya inzheneriya).* 2011;6(1):49–54. (In Russian)]. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/rol-bazalnyh-kletok-obonyatelnogo-epiteliya-v-neyrogeneze/viewer

19. Семилетова В.А. Исследование влияния некоторых ароматических веществ на изменение психофизических показателей человека. *Национальное здоровье.* 2018;3:131–136. [Semiletova V.A. Investigation of the influence of some aromatic substances on the change of psychophysiological man indices. *National health (Natsional'noye zdorov'ye).* 2018;3:131–136. (In Russian)]. URL: https://www.national-zdorov.ru/userfiles/file/xlq8wnzf7okzib8mvynybdtnjph5725i.pdf/
20. Международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). [International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision (ICD-10)]. URL: https://classinform.ru/mkb-10/r43.html
21. Coelho D.H., Kons Z.A., Costanzo R.M., Reiter E.R. Subjective Changes in Smell and Taste During the COVID-19 Pandemic: A National Survey-Preliminary Results. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2020;163(2):302–306. https://doi.org/10.1177/0194599820929957
22. Букреев Н.С. Современные исследования сферы обоняния и запахов. *Ученые записки Российского государственного социального университета.* 2016;15(2(135)):14–21. [Bukreev N.S. Modern research in the field of smell and smell. *Scientific notes of the Russianian State Social University (Uchenyye zapiski Rossiyskogo gosudarstvennogo sotsial'nogo universiteta).* 2016;15(2(135)):14–21. (In Russian)]. https://doi.org/10.17922/2071-5323-2016-15-2-14-21
23. Eliezer M., Hautefort C., Hamel A.L., Verillaud B., Herman P., Houdart E. et al. Sudden and Complete Olfactory Loss of Function as a Possible Symptom of COVID-19. *JAMA Otolaryngol. Head Neck. Surg.* 2020;146(7):74–675. https://doi.org/10.1001/jamaoto.2020.0832
24. Luers J.C., Klussmann J.P., Guntinas-Lichius O. The COVID-19 pandemic and otolaryngology: What it comes down to? *Laryngorhinootologie.* 2020;99(5):287–291. https://doi.org/10.1055/a-1095-2344
25. Bagheri S.H., Asghari A., Farhadi M., Shamshiri A.R., Kabir A., Kamrava S.K. et al. Coincidence of COVID-19 epidemic and olfactory dysfunction outbreak in Iran. *Med. J. Islam. Repub. Iran.* 2020;34:62. https://doi.org/10.34171/mjiri.34.62.eCollection 2020
26. Giacomelli A., Pezzati L., Conti F., Bernacchia D., Siano M., Oreni L. et al. Self-reported olfactory and taste disorders in SARS-CoV-2 patients: a cross-sectional study. *Clin. Infect. Dis.* 2020;71(15):889–890. https://doi.org/10.1093/cid/ciaa330
27. Gautier J.F., Ravussin Y. A New Symptom of COVID-19: Loss of Taste and Smell. *Obesity (Silver Spring).* 2020;28(5):848. https://doi.org/10.1002/oby.22809
28. Passarelli P.C., Lopez M.A., Bonaviri G.N.M., Garcia-Godoy F., D'Addona A. Taste and smell as chemosensory dysfunctions in COVID-19 infection. *Am. J. Dent.* 2020;33(3):135–137. PMID: 32470238. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32470238/
29. Roland L.T., Gurrola J.G.2nd, Loftus P.A., Cheung S.W., Chang J.L. Smell and taste symptom-based predictive model for COVID-19 diagnosis. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2020;10(7):832–838. https://doi.org/ 10.1002/alr.22602.
30. Xydakis M.S., Dehgani-Mobaraki P., Holbrook E.H., Geisthoff U.W, Bauer C., Hautefort C. et al. Smell and taste dysfunction in patients with COVID-19. *Lancet Infect. Dis.* 2020;20(9):1015–1016. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30293-0
31. Gilani S., Roditi R., Naraghi M. COVID-19 and anosmia in Tehran, Iran. *Med. Hypotheses.* 2020;141:109757. https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109757
32. Gelardi M., Trecca E., Cassano M., Ciprandi G. Smell and taste dysfunction during the COVID-19 outbreak: a preliminary report. *Acta Biomed.* 2020;91(2):230–231. https://doi.org/10.23750/abm.v91i2.9524
33. Izquierdo-Dominguez A., Rojas-Lechuga M.J., Mullol J., Alobid I. Olfactory Dysfunction in the COVID-19 Outbreak. J. Investig. *Allergol. Clin. Immunol.* 2020;30(5):317–326. https://doi.org/10.18176/jiaci.0567
34. Favas T.T., Dev P., Chaurasia R.N., Chakravarty K., Mishra R., Joshi D. et al. Neurological manifestations of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of proportions. *Neurol. Sci.* 2020;41(12):3437–3470. https://doi.org/10.1007/s10072-020-04801-y
35. Kaye R., Chang C.W.D., Kazahaya K., Brereton J., Denneny J.C. 3rd. COVID-19 Anosmia Reporting Tool: Initial Findings. *Otolaryngol Head Neck. Surg.* 2020;163(1):132–134. https://doi.org/10.1177/0194599820922992
36. Moein S.T., Hashemian S.M.R, Mansourafshar B., Khorram-Tousi A., Tabarsi P., Doty R.L. Smell Dysfunction: A Biomarker for COVID-19. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2020;10(8):944–950. https://doi.org/10.1002/alr.22587
37. Hopkins C., Surda P., Kumar N. Presentation of new onset anosmia during the COVID-19 pandemic. *Rhinology.* 2020;58(3):295–298. https://doi.org/10.4193/Rhin20.116
38. Speth M.M., Singer-Cornelius T., Obere M., Gengler I., Brockmeier S., Sedaghat A.R. Olfactory Dysfunction and Sinonasal Symptomatology in COVID-19: Prevalence, Severity, Timing, and Associated Characteristics. Otolaryngol. *Head Neck Surg.* 2020;163(1):114–120. https://doi.org/10.1177/0194599820929185
39. Hwang C. Olfactory neuropathy in severe acute respiratory syndrome: report of a case. *Acta Neurologica Taiwanica.* 2006;15(1):26. PMID: 16599281
40. Menni C., Valdes A.M., Freydin M.B., Ganesh S., El-Sayed Moustafa J.S., Visconti A. et al. Loss of smell and taste in combination with other symptoms is a strong predictor of COVID19 infection. *MedRxiv.* 2020:2020032320041889 2020. https://doi.org/10.1101/2020.04.05.20048421
41. Lee Y., Min P., Lee S., Kim S.W. Prevalence and Duration of Acute Loss of Smell or Taste in COVID-19 Patients. *J. Korean Med. Sci.* 2020;35(18):e174. https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e174
42. Mao L., Wang M., Chen S., Hu Y., Chen S., He Q. et al. Neurological Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020;77(6):683–690. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127
43. Montalvan V., Lee J., Bueso T., De Toledo J., Rivas K. Neurological manifestations of COVID-19 and other coronavirus infections: A systematic review. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2020;194:105921. https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2020.105921
44. Yan C.H., Faraji F., Prajapati D.P., Boone C.E., DeConde A.S. Association of chemosensory dysfunction and Covid-19 in patients presenting with influenza-like symptoms. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2020;10(7):806–813. https://doi.org/10.1002/alr.22579
45. Spinato G., Fabbris C., Polesel J., Cazzador D., Borsetto D., Hopkins C. et al. Alterations in Smell or Taste in Mildly Symptomatic Outpatients With SARS-CoV-2 Infection. *JAMA.* 2020;323(20):2089–2090. https://doi.org/10.1001/jama.2020.6771
46. Lechien J.R., Chiesa-Estomba C.M., De Siati D.R., Horoi M., Le Bon S.D., 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):2251–2261. https://doi.org/10.1007/s00405-020-05965-1
47. Brann D.H., Tsukahara T., Weinreb C., Lipovsek M., van den Berge K., Gong B. et al. Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia. *Sci. Adv.* 2020;6(31):eabc5801. https://doi.org/ 10.1126/sciadv.abc5801

48. Bilinska K., Jakubowska P., Von Bartheld C.S., 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 Chem. Neurosci.* 2020;11(11):1555–1562. https://doi.org/ 10.1021/acschemneuro.0c00210
49. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Krüger N., Herrler T., Erichsen S. et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TRMPSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell.* 2020;181(2):271–280.e8. https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052
50. Brown L.S., Foster C.G., Courtney J.M., King N.E., Howells D.W., Sutherland B.A. Pericytes and Neurovascular Function in the Healthy and Diseased Brain. *Front. Cell. Neurosci.* 2019;13:282. https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00282
51. Plasschaert L.W., Žilionis R., Choo-Wing R., Savova V., Knehr J., Roma G. et al. A single-cell atlas of the airway epithelium reveals the CFTR-rich pulmonary ionocyte. *Nature.* 2018;560:377–381. https://doi.org/10.1038/s41586-018-0394-6
52. Bihun C.G., Percy D.H. Morphologic changes in the nasal cavity associated with sialodacryoadenitis virus infection in the Wistar rat. *Vet. Pathol.* 1995;32:1–10. https://doi.org/10.1177/030098589503200101
53. Sepahi A., Kraus A., Casadei E., Johnston C., Galindo-Villegas J., Kelly C. et al. Olfactory sensory neurons mediate ultrarapid antiviral immune responses in a TrkA-dependent manner. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2019;116(25):12428−36. https://doi.org/10.1073/pnas.1900083116
54. Bi Q., Wu Y., Mei S., Ye C., Zou X., Zhang Z. et al. Epidemiology and transmission of COVID-19 in 391 cases and 1286 of their close contacts in Shenzhen, China: a retrospective cohort study. *Lancet Infect. Dis.* 2020;20(8):911–919. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30287-5

Поступила 19.11.20
Принята к печати 24.11.20