

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ / OTORHINOLARYNGOLOGY

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.127.150>

ПАТОГЕНЕЗ ОБОНЯТЕЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ COVID-19

Научная статья

Узбекова Л.Д.^{1,*}, Половинкина В.В.², Яцков И.А.³

¹ Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Российская Федерация

^{2,3} Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, Симферополь, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (leila1998.999[at]mail.ru)

Аннотация

Обонятельная дисфункция является одним из ранних и распространенных симптомов новой коронавирусной инфекции. Многочисленные исследования показали, что потеря обоняния встречается почти у 85% пациентов. Однако особый интерес представляет механизм anosмии, который до сих пор остается неизвестным. Ключевой вопрос заключается в том, как влияет SARS-CoV-2 на обоняние: напрямую, поражая обонятельные сенсорные нейроны и их мишени в обонятельной луковице, или опосредованно, инфицируя поддерживающие клетки обонятельного эпителия через рецептор ACE2. Для ответа на данный вопрос авторами были проанализированы опубликованные результаты зарубежных научных исследований по изучению обонятельной дисфункции при COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, обонятельная дисфункция, anosмия, гипосмия, обонятельный эпителий.

PATHOGENESIS OF OLFACTORY DYSFUNCTION IN COVID-19

Research article

Uzbekova L.D.^{1,*}, Polovinkina V.V.², Yatskov I.A.³

¹ Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

^{2,3} S.I. Georgievsky Medical Academy, Simferopol, Russian Federation

* Corresponding author (leila1998.999[at]mail.ru)

Abstract

Olfactory dysfunction is one of the earliest and most common symptoms of the new coronavirus infection. Numerous studies have shown that olfactory loss occurs in almost 85% of patients. Of particular interest, however, is the mechanism of anosmia, which still remains unknown. A key question is how SARS-CoV-2 affects olfaction: directly by affecting olfactory sensory neurons and their targets in the olfactory bulb, or indirectly by infecting olfactory epithelial support cells via the ACE2 receptor. To answer this question, the authors analysed the published results of foreign scientific studies on the research of olfactory dysfunction in COVID-19.

Keywords: COVID-19, olfactory dysfunction, anosmia, hyposmia, olfactory epithelium.

Введение

С начала пандемии вирусной инфекции COVID-19 почти 85% инфицированных пациентов при обращении за медицинской помощью предъявляют жалобы на внезапное снижение обоняния (гипосмию) или полную его утрату (аносмию) [1]. Отсутствие обоняния зачастую является ранним клиническим проявлением новой коронавирусной инфекции. Также стоит отметить, что при инфекции SARS-CoV-2 отмечается острая потеря обоняния, в то время как постоянная anosмия может встречаться при недоразвитии обонятельных путей, полипах носовой полости и нейродегенеративных заболеваниях [2]. Поэтому на сегодняшний день все больший интерес вызывают патогенетические механизмы обонятельной дисфункции при COVID-19 и инфекционном поражении обонятельного анализатора в целом.

Основная часть

Обонятельная функция является частью хемосенсорной системы и важна как для пищеварительного поведения, так и для социальной коммуникации и выявления возможных угроз. Обработка обонятельной информации включает стимуляцию рецепторов запаха в слизистой оболочке обоняния, адекватную нервную передачу по обонятельным нервам и анализ обонятельной луковицей, частями лимбической системы и неокортексом [3].

И поскольку потеря обоняния значительно влияет на качество жизни пациентов, изучение этой проблемы как при остром SARS-CoV-2, так и в постковидном периоде становится все более актуальной проблемой.

Зарубежные авторы утверждают, что обонятельная дисфункция часто предшествует началу коронавирусной инфекции [4]. Они ссылаются на лежащие в основе механизмы, описанные в животных моделях Netland и соавт., которые демонстрируют, что SARS-CoV-2 проникает в центральную нервную систему (ЦНС), главным образом, через обонятельную луковицу, в дальнейшем с высокой скоростью транснейронно распространяясь в связанные области мозга [4], [5].

Врапп и соавт. заявляют, что для проникновения в клетку вирусу необходимо наличие рецептора ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2) и мембрано-связанной сериновой протеазы 2 (TMPRSS2) [5]. Рецептор ACE2 экспрессируется на поверхности большого количества органов и тканей, в том числе и в центральной нервной системе [5]. Поэтому гипотетически SARS-CoV-2 может поражать как непосредственно пути и центры обоняния с одной стороны, так и поддерживающие клетки обонятельного эпителия [6].

В ходе исследования, проведенного международной группой ученых, были получены данные о способности вируса SARS-CoV-2 инфицировать sustentakuлярные клетки в обонятельном эпителии пациентов с COVID-19 и активно реплицироваться в этих клетках [7]. Однако, вирусную РНК не обнаружили в сенсорных нейронах и нейронах обонятельной луковицы [8]. Ученые считают, что причиной anosмии является инфицирование поддерживающих клеток, то есть SARS-CoV-2 действует на нейроны косвенно.

Полагают, что у пациентов с коронавирусной инфекцией повреждение опорных клеток в обонятельном эпителии может вызывать удаление обонятельных жгутиков с поверхности сенсорных нейронов, что приводит к нарушению их взаимодействия с обонятельным стимулом [9].

Обонятельные рецепторные нейроны экспрессируют белки ольфакторных рецепторов в жгутиковой мембране наряду с другими компонентами сигнальной передачи, такими как специфические для обоняния G-белки и ионные каналы [10]. Следовательно, если жгутики отсутствуют или имеют структурные и функциональные дефекты, обнаружение запахов не может осуществиться. Считают, что потеря обонятельных сенсорных нейронов может возникать из-за аномалий в функции базальных клеток [11].

Поскольку распознавание, трансдукция и начальное кодирование запаха происходит в периферическом отделе обонятельной сенсорной системы, очевидно, что для нормальной обонятельной функции необходимо поддержание популяции зрелых обонятельных сенсорных нейронов, экспрессирующих данный обонятельный рецептор, аксоны которых сходятся только к конкретным гломерулам в луковице, где они образуют синапсы с митральными или тафтинговыми клетками, образуя в ней пространственную карту запахов [12].

Несмотря на то, что многие исследования были сосредоточены на нейроэпителиальных изменениях у пациентов с постинфекционной обонятельной дисфункцией, исследования на животных показали, что вирусы могут повредить центральные обонятельные пути и различные области мозга, включая обонятельные структуры высшего порядка [13]. Нарушения со стороны центральной нервной системы наблюдались у 36,4 % пациентов с COVID-19 и проявлялась в различных неврологических симптомах, связанных с ЦНС (Mao et al. 2020) [14].

Многие вирусы, в том числе коронавирусы, распространяются из носового эпителия к обонятельной луковице и грушевидной коре. Предполагается, что такая «централизация» инфекции опосредует обонятельный дефицит даже в отсутствие длительного повреждения обонятельного эпителия [15].

Многие вирусы, размножаясь в клетках легочной ткани, вызывают снижение скорости диффузии газов в легких, уменьшая альвеолярный газообмен [16]. В результате в ЦНС развивается гипоксия, увеличивается анаэробный метаболизм в митохондриях клеток головного мозга. Возникают серьезные структурные и функциональные нарушения в ЦНС, ишемическое изменение нейронов, обусловленное метаболическими нарушениями и гипоксией во время острой фазы болезни (Abdenmour et al. 2012) [10], [12], [14], [16].

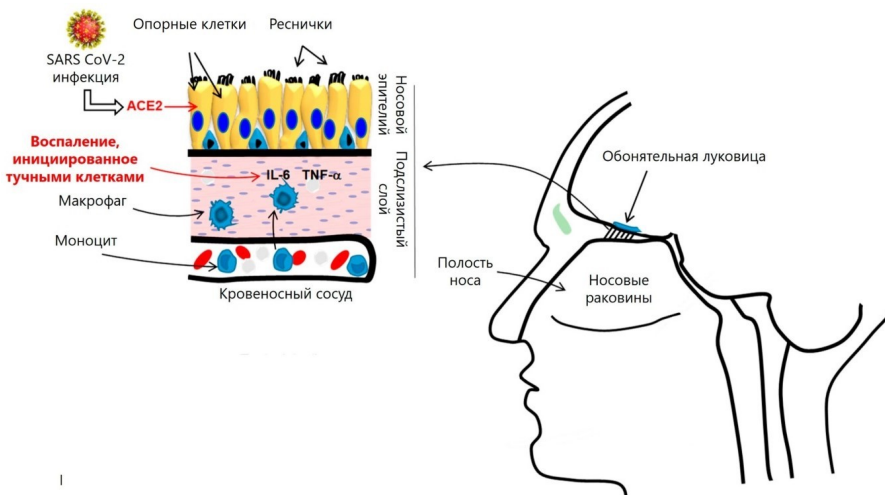


Рисунок 1 - Обонятельная дисфункция при COVID-19

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.127.150.1>

Поскольку у многих пациентов с новой коронавирусной инфекцией снижение обоняния является ранним симптомом, неоднократно высказывалось предположение, что обонятельная дисфункция может быть использована в качестве предварительной диагностики COVID-19 [17].

Eliezer и соавт. сообщили о случае, когда единственной жалобой, предъявленной пациентом, инфицированным SARS-CoV-2, была внезапная и полная потеря обонятельной функции без заложенности носа [18]. Авторы считают, что случаи внезапной и полной потери обонятельной функции без заложенности носа у пациента с другими симптомами, такими как кашель или лихорадка, должны насторожить врача при подозрении на инфекцию SARS-CoV-2. Vaiga и соавт. сообщают о дисфункции обоняния, основанной на анамнезе и физикальном обследовании у 19,4% из 320 пациентов [18]. Кей и соавт. сообщили о первоначальных результатах инструмента отчетности по anosмии о случаях COVID-19 для врачей по всему миру. Из 237 записей они отметили anosмию до постановки диагноза COVID-19 в 73% случаев, в то время как anosмия была начальным симптомом у 26,6% пациентов [19].

Авторы проанализировали 114 пациентов с подтвержденным диагнозом новой коронавирусной инфекции, и результаты показали наличие anosmia в 47% случаев, связанной с дисгевзией в 85% случаев [20]. Аносмия никогда не была первым или вторым симптомом, но в 38% случаев она была третьим симптомом. Аносмия в среднем развивалась через 4 дня после начала инфекции [21].

Заключение

Текущая пандемия COVID-19 повысила осведомленность об обонятельной дисфункции, поскольку полная или частичная потеря обоняния может быть первым признаком новой коронавирусной инфекции. Наиболее вероятно, что anosmia и гипосмия, наблюдаемые у пациентов с COVID-19, обусловлены инфицированием вирусом поддерживающих клеток и их гибелью, что не подразумевает обязательное инфицирование, повреждение и гибель обонятельных нейронов. Своевременная идентификация пациентов с утратой обоняния позволяет досрочно выявить бессимптомных носителей, нуждающихся в раннем лечении или карантине. Таким образом, целенаправленное тестирование на COVID-19 у этих лиц могло бы помочь в диагностике новых инфекций Sars-CoV-2.

Конфликт интересов

Не указан.

Рецензия

Сообщество рецензентов Международного научно-исследовательского журнала
DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.127.150.2>

Conflict of Interest

None declared.

Review

International Research Journal Reviewers Community
DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.127.150.2>

Список литературы / References

1. Бутовт Р. Аносмия при covid-19: основные механизмы и оценка роли обонятельного пути в развитии инфекционного поражения головного мозга / Р. Бутовт, К.С. Фон Бартельд // *Juvenis scientia*. — 2021. — 5.
2. Артеменко А.П. Нарушение обоняния у больных COVID-19 / А.П. Артеменко, А.Б. Данилов, А.М. Плиева // *Российский неврологический журнал*. — 2020. — 25(6). — p. 4-11. — DOI: [10.30629/2658-7947-2020-25-6-4-11](https://doi.org/10.30629/2658-7947-2020-25-6-4-11)
3. Agyeman A.A. Smell and Taste Dysfunction in Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis / A.A. Agyeman, K.L. Chin, C.B. Landersdorfer et al. // *Mayo Clin Proc*. — 2020. — 95(8). — p. 1621-1631. — DOI: [10.1016/j.mayocp.2020.05.030](https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.05.030)
4. Aragão M.F.V.V. Anosmia in COVID-19 Associated with Injury to the Olfactory Bulbs Evident on MRI / M.F.V.V. Aragão, M.C. Leal, O.Q. Cartaxo Filho et al. // *AJNR Am J Neuroradiol*. — 2020. — 41(9). — p. 1703-1706. — DOI: [10.3174/ajnr.A6675](https://doi.org/10.3174/ajnr.A6675)
5. Asselta R. ACE2 and TMPRSS2 variants and expression as candidates to sex and country differences in COVID-19 severity in Italy / R. Asselta, E.M. Paraboschi, A. Mantovani et al. // *Aging*. — 2020. — 12(11). — p. 10087-10098
6. Baig A.M. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms / A.M. Baig, A. Khaleeq, U. Ali et al. // *ACS Chem Neurosci*. — 2020. — 11(7). — p. 995-998. — DOI: [10.1021/acscchemneuro.0c00122](https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.0c00122)
7. Bao L. The pathogenicity of SARS-CoV-2 in hACE2 transgenic mice / L. Bao, W. Deng, B. Huang et al. // *Nature*. — 2020. — 583(7818). — p. 830-833. — DOI: [10.1038/s41586-020-2312-y](https://doi.org/10.1038/s41586-020-2312-y)
8. Baxter B.D. Transcriptional profiling reveals TRPM5-expressing cells involved in viral infection in the olfactory epithelium / B.D. Baxter, E.D. Larson, P. Feinstein et al. // *bioRxiv*. — 2020. — p. 096016. — DOI: [10.1101/2020.05.14.096016](https://doi.org/10.1101/2020.05.14.096016)
9. Benetti E. ACE2 gene variants may underlie interindividual variability and susceptibility to COVID-19 in the Italian population / E. Benetti, R. Tita, O. Spiga et al. // *MedRxiv*. — 2020. — DOI: [10.1101/2020.04.03.20047977](https://doi.org/10.1101/2020.04.03.20047977)
10. Benezit F. Utility of hyposmia and hypogeusia for the diagnosis of COVID-19 / F. Benezit, P. Le Turnier, C. Declerck et al. // *Lancet Infect Dis*. — 2020. — 20(9). — p. 1014-1015. — DOI: [10.1016/S1473-3099\(20\)30297-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30297-8)
11. Bertlich M. Characteristics of impaired chemosensory function in hospitalized COVID-19 Patients / M. Bertlich, C. Stihl, B.G. Weiss et al. // *Preprint SSRN*. — 2020. — DOI: [10.2139/ssrn.3576889](https://doi.org/10.2139/ssrn.3576889)
12. Bilinska K. 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 / K. Bilinska, P. Jakubowska, C.S. von Bartheld et al. // *ACS Chem Neurosci*. — 2020. — 11(11). — p. 1555-1562. — DOI: [10.1021/acscchemneuro.0c00210](https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.0c00210)
13. Brann D.H. Non-neural expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory epithelium suggests mechanisms underlying anosmia in COVID-19 patients / D.H. Brann, T. Tsukahara, C. Weinreb et al. // *Sci Adv*. — 2020. — 6(31). — p. eabc5801. — DOI: [10.1126/sciadv.abc5801](https://doi.org/10.1126/sciadv.abc5801)
14. Brann J.H. A lifetime of neurogenesis in the olfactory system / J.H. Brann, S.J. Firestein // *Front Neurosci*. — 2014. — 8. — p. 182. — DOI: [10.3389/fnins.2014.00182](https://doi.org/10.3389/fnins.2014.00182)
15. Briguglio M. Disentangling the Hypothesis of Host Dysosmia and SARS-CoV-2: The Bait Symptom That Hides Neglected Neurophysiological Routes / M. Briguglio, A. Bona, M. Porta et al. // *Front Physiol*. — 2020. — 11. — p. 671. — DOI: [10.3389/fphys.2020.00671](https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00671)
16. Bryche B. Massive transient damage of the olfactory epithelium associated with infection of sustentacular cells by SARS-CoV-2 in golden Syrian hamsters / B. Bryche, A.S.A. Deliot, S. Murri et al. // *Preprint bioRxiv*. — 2020. — DOI: [10.1101/2020.06.16.151704](https://doi.org/10.1101/2020.06.16.151704)

17. Butowt R. SARS-CoV-2: olfaction, brain infection and the urgent need for clinical samples allowing earlier virus detection / R. Butowt, K. Bilinska // *ACS Chem Neurosci.* — 2020. — 11(9). — p. 1200-1203. — DOI: 10.1021/acchemneuro.0c00172
18. Cao Y. Comparative genetic analysis of the novel coronavirus (2019-nCoV/SARS-CoV-2) receptor ACE2 in different populations / Y. Cao, L. Li, Z. Feng et al. // *Cell Discov.* — 2020. — 6. — p. 11. — DOI: 10.1038/s41421-020-0147-1
19. Chen N. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan China: a descriptive study / N. Chen, M. Zhou, X. Dong et al. // *Lancet.* — 2020. — 395(10223). — p. 507-513. — DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7
20. Khan M. Visualizing in deceased COVID-19 patients how SARS-CoV-2 attacks the respiratory and olfactory mucosae but spares the olfactory bulb / M. Khan et al. // *Cell.* — 2021. — DOI: 10.1016/j.cell.2021.10.027.
21. Netland J. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2 / J. Netland, D.K. Meyerholz, S. Moore et al. // *Journal of Virology.* — 2008. — 82(15). — p. 7264-7275. — DOI: 10.1128/JVI.00737-08

Список литературы на английском языке / References in English

1. Butovt R. Anosmija pri covid-19: osnovnye mehanizmy i ocenka roli obonjatel'nogo puti v razvitii infekcionnogo porazhenija golovnogogo mozga [Anosmia in Covid-19: Basic Mechanisms and Evaluation of the Role of the Olfactory Pathway in the Development of Infectious Brain Damage] / R. Butovt, K.S. Fon Bartel'd // *Juvenis scientia.* — 2021. — 5. [in Russian]
2. Artemenko A.R. Narushenie obonjanija u bol'nyh COVID-19 [Impaired Smell Sense in COVID-19 Patients] / A.R. Artemenko, A.B. Danilov, A.M. Plieva // *Rossijskij nevrologicheskij zhurnal [Russian Journal of Neurology].* — 2020. — 25(6). — p. 4-11. — DOI: 10.30629/2658-7947-2020-25-6-4-11 [in Russian]
3. Agyeman A.A. Smell and Taste Dysfunction in Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis / A.A. Agyeman, K.L. Chin, C.B. Landersdorfer et al. // *Mayo Clin Proc.* — 2020. — 95(8). — p. 1621-1631. — DOI: 10.1016/j.mayocp.2020.05.030
4. Aragão M.F.V.V. Anosmia in COVID-19 Associated with Injury to the Olfactory Bulbs Evident on MRI / M.F.V.V. Aragão, M.C. Leal, O.Q. Cartaxo Filho et al. // *AJNR Am J Neuroradiol.* — 2020. — 41(9). — p. 1703-1706. — DOI: 10.3174/ajnr.A6675
5. Asselta R. ACE2 and TMPRSS2 variants and expression as candidates to sex and country differences in COVID-19 severity in Italy / R. Asselta, E.M. Paraboschi, A. Mantovani et al. // *Aging.* — 2020. — 12(11). — p. 10087-10098
6. Baig A.M. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms / A.M. Baig, A. Khaleeq, U. Ali et al. // *ACS Chem Neurosci.* — 2020. — 11(7). — p. 995-998. — DOI: 10.1021/acchemneuro.0c00122
7. Bao L. The pathogenicity of SARS-CoV-2 in hACE2 transgenic mice / L. Bao, W. Deng, B. Huang et al. // *Nature.* — 2020. — 583(7818). — p. 830-833. — DOI: 10.1038/s41586-020-2312-y
8. Baxter B.D. Transcriptional profiling reveals TRPM5-expressing cells involved in viral infection in the olfactory epithelium / B.D. Baxter, E.D. Larson, P. Feinstein et al. // *bioRxiv.* — 2020. — p. 096016. — DOI: 10.1101/2020.05.14.096016
9. Benetti E. ACE2 gene variants may underlie interindividual variability and susceptibility to COVID-19 in the Italian population / E. Benetti, R. Tita, O. Spiga et al. // *MedRxiv.* — 2020. — DOI: 10.1101/2020.04.03.20047977
10. Benezit F. Utility of hyposmia and hypogeusia for the diagnosis of COVID-19 / F. Benezit, P. Le Turnier, C. Declerck et al. // *Lancet Infect Dis.* — 2020. — 20(9). — p. 1014-1015. — DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30297-8
11. Bertlich M. Characteristics of impaired chemosensory function in hospitalized COVID-19 Patients / M. Bertlich, C. Stihl, B.G. Weiss et al. // *Preprint SSRN.* — 2020. — DOI: 10.2139/ssrn.3576889
12. Bilinska K. 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 / K. Bilinska, P. Jakubowska, C.S. von Bartheld et al. // *ACS Chem Neurosci.* — 2020. — 11(11). — p. 1555-1562. — DOI: 10.1021/acchemneuro.0c00210
13. Brann D.H. Non-neural expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory epithelium suggests mechanisms underlying anosmia in COVID-19 patients / D.H. Brann, T. Tsukahara, C. Weinreb et al. // *Sci Adv.* — 2020. — 6(31). — p. eabc5801. — DOI: 10.1126/sciadv.abc5801
14. Brann J.H. A lifetime of neurogenesis in the olfactory system / J.H. Brann, S.J. Firestein // *Front Neurosci.* — 2014. — 8. — p. 182. — DOI: 10.3389/fnins.2014.00182
15. Briguglio M. Disentangling the Hypothesis of Host Dysosmia and SARS-CoV-2: The Bait Symptom That Hides Neglected Neurophysiological Routes / M. Briguglio, A. Bona, M. Porta et al. // *Front Physiol.* — 2020. — 11. — p. 671. — DOI: 10.3389/fphys.2020.00671
16. Bryche B. Massive transient damage of the olfactory epithelium associated with infection of sustentacular cells by SARS-CoV-2 in golden Syrian hamsters / B. Bryche, A.S.A. Deliot, S. Murri et al. // *Preprint bioRxiv.* — 2020. — DOI: 10.1101/2020.06.16.151704
17. Butowt R. SARS-CoV-2: olfaction, brain infection and the urgent need for clinical samples allowing earlier virus detection / R. Butowt, K. Bilinska // *ACS Chem Neurosci.* — 2020. — 11(9). — p. 1200-1203. — DOI: 10.1021/acchemneuro.0c00172
18. Cao Y. Comparative genetic analysis of the novel coronavirus (2019-nCoV/SARS-CoV-2) receptor ACE2 in different populations / Y. Cao, L. Li, Z. Feng et al. // *Cell Discov.* — 2020. — 6. — p. 11. — DOI: 10.1038/s41421-020-0147-1
19. Chen N. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan China: a descriptive study / N. Chen, M. Zhou, X. Dong et al. // *Lancet.* — 2020. — 395(10223). — p. 507-513. — DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7

20. Khan M. Visualizing in deceased COVID-19 patients how SARS-CoV-2 attacks the respiratory and olfactory mucosae but spares the olfactory bulb / M. Khan et al. // *Cell*. — 2021. — DOI: 10.1016/j.cell.2021.10.027.

21. Netland J. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2 / J. Netland, D.K. Meyerholz, S. Moore et al. // *Journal of Virology*. — 2008. — 82(15). — p. 7264-7275. — DOI: 10.1128/JVI.00737-08