

Федеральное бюджетное учреждение науки  
Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии  
Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей  
и благополучия человека

*На правах рукописи*

Лукьянов Александр Вадимович

**Клинические особенности новой коронавирусной инфекции (COVID-19),  
протекающей с обонятельной дисфункцией**

3.1.22. Инфекционные болезни

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание учёной степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, профессор РАН  
Плоскирева А.А.

Москва – 2024

## Оглавление

ВВЕДЕНИЕ .....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	13
1.1 Обонятельные нарушения: общая характеристика .....	14
1.2 Классификация нарушений обоняния.....	15
1.3 Обонятельные нарушения в клинике инфекционных заболеваний.....	22
1.4 COVID–19 и обонятельные нарушения: актуальные исследования.....	24
1.5 Диагностика и методы оценки обонятельных нарушений у пациентов с COVID-19 .....	27
1.6 Терапевтические подходы к восстановлению обоняния при COVID–19 .	30
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ .....	34
2.1. Объекты исследования и дизайн исследования.....	34
2.2 Клинические и лабораторно-инструментальные методы исследования...	39
2.3 Методы статистической обработки данных.....	40
ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 С ОБОНЯТЕЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИНФЕКЦИИ .....	42
3.1. Общая характеристика пациентов с коронавирусной инфекцией, протекающей с обонятельной дисфункцией, в остром периоде болезни .....	42
3.2. Клинические особенности коронавирусной инфекции COVID-19 с обонятельной дисфункцией в остром периоде болезни.....	52
3.3. Лабораторные особенности коронавирусной инфекции COVID-19 с обонятельной дисфункцией в остром периоде болезни на госпитальном этапе .....	70
ГЛАВА 4. АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 С ОБОНЯТЕЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ В ПЕРИОДЕ РЕКОНВАЛЕСЦЕНЦИИ.....	83
4.1. Клинические проявления коронавирусной инфекции COVID-19 .....	83

4.2. Диагностика выраженности обонятельной дисфункции при коронавирусной инфекции COVID-19.....	95
4.3. Классификация клинических форм обонятельной дисфункции при коронавирусной инфекции COVID-19.....	97
ГЛАВА 5. ОСОБЕННОСТИ ОБСЛЕДОВАНИЯ И ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ ПРИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 С ОБОНЯТЕЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ.....	102
5.1. Схема диспансерного наблюдения пациентов с обонятельной дисфункцией в периоде реконвалесценции коронавирусной инфекции COVID- 19 .....	102
5.2. Анализ существующих методов лечения обонятельной дисфункции при коронавирусной инфекции COVID-19.....	106
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	109
ВЫВОДЫ .....	117
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	119
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ .....	119
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	120
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	121

# ВВЕДЕНИЕ

## Актуальность темы

Коронавирусная инфекция COVID-19 сегодня привлекает всеобщее внимание и становится ключевой темой инфекционной патологии. В мире зарегистрировано более 700 миллионов случаев заражения, среди которых отмечено 6.9 миллионов смертельных исходов. Эта пандемия существенно повлияла на общественное здоровье, вызывая потребность в глубоком научном исследовании для эффективного контроля и борьбы с последствиями заболевания.

Сначала в структуре форм заболевания преобладали преимущественно ОРВИ формы с осложнением в виде двусторонней пневмонии, которая порой прогрессировала вплоть до развития острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). Постепенно стала накапливаться информация и о пациентах с внереспираторными поражениями - новая коронавирусная инфекция могла протекать в гастроинтестинальной, неврологической или даже бессимптомной форме. У части больных развивался гиперкоагуляционный синдром с тромбозами и тромбоэмболиями, поражались также другие органы и системы (центральная нервная система, миокард, почки, печень, желудочно-кишечный тракт, эндокринная и иммунная системы), возможным было развитие сепсиса и септического шока.

Нарушения обоняния, или обонятельная дисфункция, долгое время рассматривались исключительно как один из симптомов острой фазы заболевания или как составная часть постковидного синдрома. Однако с увеличением числа пациентов, столкнувшихся с этим осложнением, и значительным снижением качества их жизни, проблема стала более актуальной.

В настоящее время исследований по особенностям течения новой коронавирусной инфекции в форме обонятельной дисфункции в разные

периоды заболевания с анализом клинико-эпидемиологических данных не проводилось. В доступной литературе нет информации о связи обонятельных нарушений с формами тяжести и особенностями течения болезни. Важность этой информация в диагностике, особенно в широком скрининговом поиске и сортировке пациентов в периоды подъемов заболеваемости определяет актуальность проведенной работы.

### **Степень разработанности темы**

Обонятельные дисфункции при новой коронавирусной инфекции COVID-19 отмечались врачами разных стран уже с первых дней пандемии [23, 24]. В зарубежных и российских исследованиях частота встречаемости различных обонятельных дисфункций при новой коронавирусной инфекции COVID-19 достигает до 50% [25, 26, 27, 37]. Выявлено что риск развития различных обонятельных дисфункций: аносмии, гипосмии, паросмии при новой коронавирусной инфекции COVID-19 выше, чем при других инфекционных заболеваниях и порой нарушение обоняния может стать единственным симптомом заболевания [28, 30]. Обонятельная дисфункция при COVID-19 может значительно снижать качество жизни пациентов, вызывать тревогу и депрессию [63-66].

Однако на сегодняшний день недостаточно изучена связь обонятельной дисфункции при новой коронавирусной инфекции COVID-19 с формой тяжести заболевания, циркулирующим геновариантом и долгосрочными последствиями болезни. В связи с вышеизложенным, данное исследование весьма актуально и своевременно. Работа позволит охарактеризовать особенности течения новой коронавирусной инфекции с обонятельной дисфункцией и выявить группы риска и критерии прогноза неблагоприятного течения.

## **Цель исследования**

Совершенствование диагностики и диспансерного наблюдения больных коронавирусной инфекцией COVID-19, протекающей с обонятельной дисфункцией, на основании выявления клинико-лабораторных особенностей инфекции.

## **Задачи исследования**

1. Установить частоту встречаемости, возрастные и гендерные особенности коронавирусной инфекции, протекающей с обонятельной дисфункцией.
2. Выявить клинико-лабораторные особенности течения острого периода коронавирусной инфекции COVID-19, протекающей с обонятельной дисфункцией.
3. Определить частоту встречаемости и структуру обонятельной дисфункции в периоде реконвалесценции коронавирусной инфекции COVID-19.
4. Разработать практические подходы к диагностике обонятельной дисфункции при коронавирусной инфекции COVID-19 и рабочую классификацию клинических вариантов обонятельной дисфункции при коронавирусной инфекции.

## **Научная новизна**

Впервые на основе анализа динамики клинических проявлений и данных клинико-лабораторного обследования описана клиническая форма коронавирусной инфекции, протекающая с обонятельной дисфункцией, характеризующаяся развитием у пациентов всех возрастов изолированного – без признаков патологии верхних и нижних дыхательных путей (до 4% всех случаев коронавирусной инфекции) или сочетанного с другими проявлениями коронавирусной инфекции (79,3%) поражения обонятельной функции.

Впервые установлено, что клиническая форма коронавирусной инфекции COVID-19, протекающая с обонятельной дисфункцией, характеризуется в остром периоде COVID-19 преимущественным развитием в клинической картине поражения верхних дыхательных путей: ринит (63,3% против 27,8%), субфебрильная лихорадка (71,4% против 14%), а также более низким уровнем маркеров воспаления (СОЭ, СРБ) и по сравнению с пациентами группы сравнения.

Установлено, что при клинической форме коронавирусной инфекции, протекающей с обонятельной дисфункцией, длительность вирусовыделения более 10 дней сохранялось у большей доли пациентов (57,2% против 28,8%,  $p < 0,001$ ) по сравнению с пациентами группы сравнения.

Впервые показано, что сохранение обонятельной дисфункции в периоде реконвалесценции коронавирусной инфекции более 6 месяцев наблюдается у 38,1% пациента, что способствует снижению качества жизни больных (снижение аппетита у 76% и массы тела 32,8% пациентов, а также у 67,2% больных отмечаются жалобы на изменения в психоэмоциональной сфере).

Впервые разработана рабочая классификация видов и степеней выраженности обонятельной дисфункции при коронавирусной инфекции COVID-19 в остром периоде и периоде реконвалесценции.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Разработан метод оценки степени выраженности обонятельной дисфункции при коронавирусной инфекции COVID-19, что позволило на основании анализа клинических и лабораторных данных сформулировать классификацию форм обонятельной дисфункции.

Разработана схема диспансерного наблюдения пациентов с обонятельной дисфункцией в периоде реконвалесценции коронавирусной инфекции COVID-19, позволяющая оптимизировать подходы к тактике ведения больных.

## **Методология и методы исследования**

Методологической основой диссертационной работы послужили труды отечественных и зарубежных исследователей в области инфекционных болезней, эпидемиологии, клинической медицины и медицинской статистики. Методология написания диссертации в соответствии с поставленной целью включает последовательное применение методов исследования: наблюдение, описание, измерение в сочетании с теоретическим анализом – с целью решения поставленных задач. Клинические исследования по выявлению особенностей течения новой коронавирусной инфекции с обонятельной дисфункцией выполнены по принципу сплошного скрининга, дизайн клинических исследований представляет собой сравнительный открытый рандомизированный характер с использованием эпидемиологических, клинических, лабораторных, аналитических и статистических методов. Полученные данные систематизированы, изложены в главах собственных исследований, сформулированы выводы, практические рекомендации.

## **Положения, выносимые на защиту**

**1.** Обонятельная дисфункция может быть единственным симптомом (до 4% пациентов) острого периода коронавирусной инфекции COVID-19, что позволяет выделить отдельную форму коронавирусной инфекции COVID-19 – малосимптомная форма коронавирусной инфекции с обонятельной дисфункцией. Обонятельная дисфункция при коронавирусной инфекции также может являться одним из симптомов (79,3% пациентов), наблюдаемых при других формах острого периода коронавирусной инфекции COVID-19 – чаще всего при клинической форме острой респираторной инфекции (57,9%) и при пневмонии (29,4%). Частота встречаемости обонятельной дисфункции как единственного клинического проявления острого периода коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов до 44 лет достоверно выше (5,5%,  $p < 0,001$ ), чем у пациентов более старшего возраста (1,6%), при этом достоверных



различий по частоте встречаемости обонятельной дисфункции среди пациентов мужского и женского пола получено не было ( $p = 0,59$ ).

**2.** Для малосимптомной формы коронавирусной инфекции, протекающей только с обонятельной дисфункцией, типично отсутствие лихорадочной реакции, катаральных явлений, характерно преимущественно развитие anosмии (66,7% пациентов) и достоверно реже такие пациенты требуют госпитализации (4,2% против 12,6% для пациентов с коронавирусной инфекцией без нарушения обоняния,  $p < 0,01$ ).

**3.** Клинические проявления коронавирусной инфекции, протекающей с обонятельной дисфункцией, у госпитализированных пациентов в остром периоде инфекции характеризуются меньшей выраженностью симптомов:

- развитие преимущественно субфебрильной лихорадки (у 71,4% пациентов против 14% у пациентов без нарушения обоняния,  $p < 0,001$ ),

- поражение лёгких лёгкой степени по данным компьютерной томографии – КТ1 (72,0% против 20,0% у пациентов без нарушения обоняния,  $p < 0,001$ ),

- более высокий шанс развития ринита (у 63,3% против 27,8%, соотв.,  $p < 0,001$ ; отношение шансов 4,3 ДИ 2,4-7,6), при этом частота развития кашля при коронавирусной инфекции, протекающей с обонятельной дисфункцией и без таковой в группах сравнения достоверно не отличалась,

- более низкие уровни маркёров воспаления в разгар болезни, в частности, СРБ (уровень показателя до 20 мг/мл наблюдался у 99% больных с обонятельной дисфункцией при коронавирусной инфекции COVID-19 против 50,9% пациентов без нарушения обоняния при инфекции,  $p < 0,001$ ), СОЭ (средний показатель 12,6 мм/час у больных с обонятельной дисфункцией против 24 мм/час в группе пациентов без нарушения обоняния при инфекции,  $p < 0,01$ ),

- сохранение длительного (более 10 суток) вирусовыделения (57,1% против 28,8%,  $p < 0,01$ ).

**4.** Обонятельная дисфункция регистрируется у 48,7% реконвалесцентов коронавирусной инфекции COVID-19. Из них у 41% пациентов длительность

сохранения симптомов обонятельной дисфункции составила от 1 недели до 1 месяца, у 38% – более 6 месяцев (максимально до 3 лет – 4,3%), что ведет к значимым нарушениям качества жизни пациентов, характеризующихся снижением аппетита (76% пациентов), массы тела (32,8% больных) и нарушениями психо-эмоциональной сферы (67,2%).

**5.** На основании анализа особенностей проявлений обонятельной дисфункции в периоде реконвалесценции коронавирусной инфекции COVID-19 был разработан метод диагностики степени выраженности обонятельных нарушений и разработана классификация видов обонятельной дисфункции, позволяющая оценивать качественные и количественные проявления. Полученные результаты легли в основу нового метода обследования пациентов с обонятельной дисфункцией при коронавирусной инфекции COVID-19.

### **Внедрение результатов работы в практику**

По материалам диссертации оформлена база данных (заявка № 2024620682 от 28.02.2024) «Обонятельная дисфункция у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19».

По материалам диссертации подана заявка на патент РФ (заявка №2024106865 от 15.03.24) «Способ диагностики обонятельной дисфункции».

Опубликовано учебно-методическое пособие для врачей «Клинические формы коронавирусной инфекции COVID-19» (А.А. Плоскирева, А.Р. Маржохова, Ж.Б. Понежева, А.В. Лукьянов, Л.К. Алимова, Э.С. Дзотцоева, А.В. Горелов, Москва 2024. 48 с.)

Результаты исследования внедрены в практическую работу клинического отдела инфекционной патологии, используются в учебном процессе образовательного центра ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора для обучения клинических ординаторов, аспирантов и врачей. Результаты исследования также используются в учебном

процессе кафедры педиатрии с инфекционными болезнями у детей ФДПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

### **Личное участие соискателя**

На всех этапах исследования участие автора выражалось в создании дизайна исследования, определении групп наблюдения с учетом всех критериев включения.

Ведение пациентов, сбор материалов для проведения лабораторных исследований, создание базы данных, проведение статистического анализа, оценка полученных результатов с определением их научной и клинической значимости, оформление работы выполнены непосредственно автором.

Автором самостоятельно проведены статический анализ и оценка полученных результатов, определена научная и клиническая значимость результатов диссертационного исследования, проанализированы собственные данные, сформулированы выводы и практические рекомендации.

### **Степень достоверности и апробация результатов исследования**

Степень достоверности результатов проведенного исследования определяется соответствием его критериям доказательной медицины, репрезентативностью выборок обследованных пациентов, достаточным объёмом проведенных наблюдений и использованием современных аналитических методов исследования. О достоверности полученных результатов работы свидетельствуют использованные статистические методы, адекватные поставленным задачам.

Материалы исследования представлены на III ежегодной конференции по инфекционным болезням «Покровские чтения» (Москва, 2023).

Апробация диссертационной работы состоялась 05.03.2024 на заседании апробационного совета Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии»

Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека Роспотребнадзора и рекомендована к защите (протокол №77).

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.22. Инфекционные болезни. Результаты проведенного исследования соответствуют областям исследований специальности, а именно пунктам 2, 3 и 7 паспорта специальности 3.1.22. Инфекционные болезни.

### **Публикации**

Соискатель имеет 5 опубликованных работ, в том числе 3 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных в перечне научных изданий Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министерства образования и науки Российской Федерации по профилю специальности «Инфекционные болезни», где представлены основные результаты исследования.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация представлена на 134 страницах печатного текста и состоит из следующих разделов: введения, обзора литературы, описания материалов и методов, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Библиографический указатель содержит 116 источников, из них 11 отечественных и 105 зарубежных авторов. Работа проиллюстрирована 9 таблицами, 43 рисунками, 4 клиническими примерами.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Коронавирусная инфекция COVID-19 — это инфекционное заболевание, вызванное новым коронавирусом SARS-CoV-2. Впервые случаи COVID-19 были зарегистрированы в конце 2019 года в Китае, в городе Ухань провинции Хубэй. Вирус быстро распространился из Китая в другие страны мира и 11 марта 2020 года Всемирная организация здравоохранения объявила о начале глобальной пандемии COVID-19. Коронавирус SARS-CoV-2 относится к семейству коронавирусов, передается воздушно-капельным путем. Инкубационный период в среднем составляет 5-6 дней, но может варьировать от 2 до 14 дней.

Клинические проявления COVID-19 весьма разнообразны — от бессимптомного носительства до тяжелой вирусной пневмонии с острым респираторным дистресс-синдромом. Наиболее частыми симптомами являются лихорадка, кашель, одышка, слабость, миалгия, головная боль, потеря обоняния (аносмия) и вкуса (агевзия).

Помимо тяжелых форм заболевания с дыхательной недостаточностью, требующих кислородной терапии и госпитализации в ОРИТ, выделяют легкие и среднетяжелые формы COVID-19, которые можно лечить амбулаторно. Эти формы часто характеризуются легкой симптоматикой или даже полным ее отсутствием, что способствует скрытому распространению вируса. Детальное изучение особенностей и характеристик малосимптомных и бессимптомных форм (малых форм) COVID-19 крайне важно для разработки более эффективных методов ранней диагностики, лечения, мониторинга и контроля над распространением инфекции. Это играет ключевую роль в минимизации общественных и экономических потерь от пандемии.

Одним из наиболее специфичных проявлений COVID-19 являются нарушения обоняния. У многих пациентов с бессимптомным или легким течением отмечается временная или стойкая потеря обоняния. Детальное изучение характеристик и механизмов развития обонятельной дисфункции

при COVID-19 чрезвычайно важно для ранней диагностики заболевания, оценки степени его тяжести, прогноза, а также для разработки эффективных методов реабилитации пациентов.

### **1.1 Обонятельные нарушения: общая характеристика**

Обонятельная система у человека состоит из носовой полости, обонятельного эпителия, обонятельного нерва и обонятельных луковиц в мозге. Носовая полость выстлана обонятельным эпителием, содержащим рецепторные клетки, способные улавливать молекулы пахучих веществ. При вдохе молекулы запахов попадают через ноздри в носовую полость и связываются с рецепторами обонятельного эпителия. Обонятельный нерв (I пара черепно-мозговых нервов) передает сигналы от рецепторов в обонятельные луковицы, расположенные в обонятельных долях мозга.

Обонятельные луковицы содержат около 50 миллионов нейронов, которые классифицируют и обрабатывают поступающую обонятельную информацию. При попадании молекул пахучего вещества на рецепторные клетки обонятельного эпителия, происходит их связывание с рецепторными белками. Это запускает сложную биохимическую реакцию, в результате которой генерируются нервные импульсы, идущие по обонятельному нерву в мозг.

Обонятельная информация из носа попадает сначала в первичные обонятельные центры в обонятельных луковицах. Затем сигнал передается в ассоциативные зоны мозга, такие как орбитофронтальная кора, миндалевидное тело и гиппокамп, где происходит осознание запаха и формирование обонятельного восприятия. Одновременно обонятельный сигнал поступает в лимбическую систему мозга, отвечающую за эмоции и память. Это объясняет, почему запахи могут вызывать сильные эмоциональные реакции и воспоминания [1] [2] [3].

Можно отметить, что взаимодействие различных отделов мозга в процессе восприятия запахов является очень сложным и до конца не изученным. Как лимбическая система связана с формированием эмоциональной реакции, ассоциированной с запахом? Какие зоны коры головного мозга отвечают за осознанное восприятие запаха и как это связано с памятью? Эти вопросы представляют большой интерес для дальнейших исследований.

## **1.2 Классификация нарушений обоняния**

Нарушения обоняния известны человечеству с древних времен. Еще в Древнем Египте и Греции описывались случаи потери обоняния после инфекционных заболеваний и травм головы. Однако научное изучение расстройств обоняния началось только в 19 веке с развитием ринологии.

В 1867 году немецкий ларинголог Карл Лудвиг Пассавант впервые предложил классифицировать нарушения обоняния на качественные (искажение восприятия запахов) и количественные (снижение или потеря обоняния). Эта классификация стала основополагающей для дальнейших исследований.

В 1921 году немецкий отоларинголог Ганс Хеннинг ввел термины аносмия (потеря обоняния), гипосмия (снижение обоняния), гиперосмия (повышенная чувствительность к запахам), паросмия (искажение запахов) для описания нарушений обоняния. Эта терминология широко используется и в наши дни.

В 1964 году американские неврологи Ричард Доти и Питер Энген предложили разделять нарушения обоняния по локализации поражения на проводниковые (поражение проводящих путей), сенсорные (поражение рецепторов обоняния), и центральные (поражение центров обоняния в мозге) [4]. Это разделение оказалось важным для диагностики причин расстройств обоняния.

Параллельно проводились попытки классифицировать нарушения обоняния по этиологии. В 1977 году Д.В. Смит предложил разделять их на

врожденные и приобретенные, а приобретенные - на инфекционные, токсические, травматические, сосудистые и неврологические [5].

С развитием нейровизуализации и генетических технологий классификация расстройств обоняния продолжала уточняться. В настоящее время наиболее широко используется классификация, предложенная Doty R. в 2009 году [6]. Она учитывает не только клинические проявления, но и локализацию поражения, патогенез, а также генетические и молекулярно-биологические механизмы развития обонятельной дисфункции.

Более детальное понимание генетических основ обонятельных расстройств может открыть новые возможности для терапии в будущем. Например, возможно разработка таргетных методов лечения, воздействующих на конкретные звенья молекулярных патогенетических путей. Также перспективным представляется направление генной терапии с использованием генно-инженерных конструкций для коррекции мутаций, лежащих в основе наследственных форм обонятельных нарушений.

Такая детализированная классификация позволяет точно диагностировать тип расстройства обоняния и понять его причину. Однако поиск новых генетических и молекулярных механизмов, лежащих в основе нарушений обоняния, продолжается, так что в будущем классификация может быть дополнена.

В обзоре Радциг, 2019 [7] подробно изложена терминология, связанная с различными нарушениями обоняния, причинами и механизмы развития обонятельной дисфункции. Согласно МКБ-10, нарушения обоняния классифицируются в разделе R:

R43.0 – Аносмия; R43.1 – Паросмия; R43.8 – Другие и неутонченные нарушения обоняния и вкусовой чувствительности (сочетанное нарушение обоняния и вкуса) [8].

Что касается DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition), которая является ключевым диагностическим руководством для



психиатров и психологов, то, поскольку нарушения обоняния не классифицируются как психические расстройства, DSM-5 не содержит специфической классификации нарушений обоняния. Тем не менее, нарушения обоняния могут быть ассоциированы с различными психическими и неврологическими расстройствами, такими как болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера и шизофрения, и только в этом контексте они упоминаются в DSM-5 [9].

Следует сказать, что взаимосвязь расстройств обоняния с психическими и неврологическими заболеваниями представляет большой интерес. Например, может ли раннее выявление обонятельных нарушений служить маркером для диагностики таких заболеваний, как болезнь Альцгеймера, на доклинической стадии? Каковы механизмы влияния патологических процессов при этих заболеваниях на систему обоняния? Ответы на эти вопросы важны как для ранней диагностики, так и для разработки методов профилактики и лечения.

В настоящее время известно, что существуют различные причины обонятельных нарушений, среди которых выделяют две основные категории: "повреждения проводящих путей" (вследствие поражения носа или носовых раковин) и "повреждения нейронов" (вследствие поражения обонятельных нейронов, обонятельных луковиц или коры головного мозга) [6], что в обобщенном виде представлено ниже. Наиболее частыми причинами нарушения обоняния являются: врожденные нарушения, которые встречаются до 4% всех случаев нарушения обоняния, различные токсические воздействия (2-6%), травматические повреждения головы и головного мозга (8-20%), заболевания синоназальной области (7-56%), инфекции верхних дыхательных путей (18-45%); идиопатические нарушения обоняния встречаются в 34% случаев [10].

Таблица 1. Основные заболевания связанные с нарушением обоняния

	Повреждения проводимости (нос и носовые полости)	Нейронные повреждения (обонятельные нейроны в коре головного мозга)
Инфекция	инфекционный риносинусит (вирусный, бактериальный или грибковый)	COVID-19 СПИД (деменция) грипп риккетсиоз простой герпес нейросифилис менингит
Лекарственные препараты	медикаментозный ринит при использовании местных деконгестантов (оксиметазолин, фенилэфрин) или пероральных препаратов (симпатические амины и др.) локальных анестетиков (кокаин, прокаин, тетракаин) интраназальный солевой раствор (ацетилхонин или ацетил-β-метилхолин, сульфат цинка, стрихнин и т.д.)	аналгетики (антипирин, кодеин, морфин) антимикробные препараты (гризеофульвин, макролиды, неомицин, тетрациклины, линкомицин, противовирусные препараты и др.) миорелаксанты гипнотические средства надпочечниковые стероиды (хроническое применение) метотрексат ртуть/соли золота циметидин
Токсичные вещества	кокаин ментол, перец, масло мяты, специи и т.д.	тяжелые металлы (ртуть, никель, кадмий, свинец, марганец и др.) ацетон, акрилат, трихлорэтилен, бензол, бутилацетат, кокс/уголь
Воспаление	хронический атрофический ринит (сифилис, проказа, гнойные синуситы, лучевая терапия и т.д.) вазомоторный ринит воспалительная обструкция обонятельных щелей	множественный склероз синдром Шёгрена

Опухоли	полипоз носа интраназальные новообразования (аденокарцинома, лейкемическая инфильтрация и др.) опухоль носоглотки (нейрофиброма, шваннома и др.) остеома	нейро-ольфакторная опухоль опухоль, абсцесс или метастаз в лобной или височной части головного мозга парасагиттальная менингиома опухоль мозолистого тела головного мозга опухоль параоптической хиазмы (аневризма, краниофарингиома, опухоль гипофиза) остеома
Аллергия	аллергический риносинусит (многолетний, сезонный)	
Пищевые/метаболические нарушения		хроническая почечная недостаточность абеталипопротеинемия цирроз печени дефицит меди дефицит цинка витаминовая недостаточность (В1, В6, В12) подагра диабет гипотиреоз болезнь Аддисона синдром Кушинга синдром Фрелиха пангипопитуитаризм болезнь Уиппла
Дегенеративные нарушения		Боковой амиотрофический склероз (ALS) АЛС/деменция Болезнь Альцгеймера Болезнь Паркинсона Болезнь Хантингтона Синдром Корсакова

Травмы	искривление перегородки носовой	травма головы кровоизлияние
Генетические нарушения	цефалоцеле	Синдром Каллмана синдром Дауна семейная дизаутономия болезнь Рефсума
Ятрогенные причины	хирургия носа радиотерапия	хирургия черепа или головного мозга радиотерапия
Психические расстройства	Синдром Мюнхгаузена	ольфакторный референтный синдром шизофрения/шизотипия депрессия нервная анорексия синдром дефицита внимания истерия
Прочее	болезнь Паджета хроническая обструктивная болезнь легких	гидроцефалия инсульт мигрень припадки (височная эпилепсия) психоз/депрессия миастения гравис старение

Таким образом, классификация и диагностика расстройств обоняния прошли долгий путь от простого разделения на качественные и количественные до многокомпонентной системы, учитывающей локализацию, этиологию, патогенез нарушения. Совершенствование классификации продолжается по мере расширения знаний о сложных молекулярных механизмах работы обонятельной системы.

Обонятельные нарушения – это важная исследовательская тема, требующая внимания в области общественного здоровья и здравоохранения. Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о

распространенности этой проблемы в различных частях мира. Например, в США аносмия, или полная потеря обоняния, наблюдается у 1-2% населения, а гипосмия, или частичная потеря обоняния, у 15% [11] [12]. В Европейских странах распространенность аносмии варьируется от 1 до 6%, и в некоторых регионах Германии и Швеции гипосмия достигает 20% [13] [14]. Даже внутри одной страны, как показывают данные исследований в Москве и Санкт-Петербурге, можно наблюдать значительные различия в частоте обонятельных нарушений [15] [16].

Важно отметить влияние возрастных факторов на распространенность обонятельных нарушений. С возрастом происходит физиологическое снижение обонятельной функции, и у лиц старше 80 лет гипосмия может наблюдаться у 60% [17]. Более того, пожилые люди, более подверженные хроническим заболеваниям, таким как сахарный диабет или нейродегенеративные болезни, также подвержены риску обонятельных нарушений.

Генетические и этнические факторы также могут оказывать влияние на распространенность обонятельных нарушений. Генетические различия в популяциях и воздействие факторов окружающей среды в разных регионах мира могут объяснять часть этой вариабельности. Поэтому исследования генетических и эпидемиологических аспектов проблемы в разных регионах и этнических группах могут предоставить ценные знания о причинах региональных различий.

Обонятельные нарушения, хотя и не угрожают жизни, имеют значительное воздействие на качество жизни пациентов. Нарушения обонятельной функции приводят к снижению аппетита, профессиональной и социальной дезадаптации, а также могут приводить к депрессии. Более того, обонятельная дисфункция может увеличить риск несчастных случаев из-за невозможности почувствовать предупреждающие запахи, такие как дым или

газ. Поэтому диагностика и лечение обонятельных нарушений имеют важное значение для пациентов и общественного здоровья.

Чтобы улучшить качество медицинской помощи в этой области, врачи должны более внимательно относиться к выявлению и лечению обонятельных нарушений. Также важно повышать осведомленность населения о проблеме обонятельных нарушений, чтобы пациенты обращались за помощью на более ранних стадиях заболевания. Исследования в этой области могут содействовать разработке более эффективных методов профилактики, диагностики и лечения, что является важной задачей для общественного здравоохранения и научного сообщества.

### **1.3 Обонятельные нарушения в клинике инфекционных заболеваний**

Взаимосвязь между вирусными инфекциями и нарушениями обоняния была описана еще в XIX веке. Так, в литературе сообщалось о случаях временной anosмии при гриппе, кори, скарлатине [17].

В XX веке появилось больше данных об обонятельной дисфункции при различных вирусных заболеваниях. Вирусные инфекции верхних дыхательных путей (ОРВИ) являются одними из основных часто выявляемых причин обонятельной дисфункции [18].

Потеря обоняния после гриппоподобной инфекции была впервые описана в 1975 году [19]. С тех пор эта проблема не потеряла актуальности, особенно в периоды сезонных эпидемий гриппа и ОРВИ. Среди других вирусов, вызывающих нарушения обоняния, можно отметить риновирусы, вирусы парагриппа, аденовирусы, респираторно-синцитиальный вирус.

Частота поствирусных обонятельных нарушений по данным разных исследований варьирует от 11% до 40% [20]. Такой широкий разброс данных обусловлен использованием разных методик оценки обоняния,

неоднородностью выборок, а также сложностью дифференциальной диагностики.

Применение в исследованиях стандартизованных психофизических и электрофизиологических методов оценки обоняния, а также комплексный анализ клинико-anamнестических данных и результатов лабораторных тестов, позволит получить более объективную информацию о реальной распространенности поствирусных обонятельных нарушений и их характеристиках.

Механизмы развития обонятельных нарушений при вирусных инфекциях остаются до конца неясными. Ряд исследований показывает, что в результате активной репликации вируса происходит прямое повреждение и гибель клеток обонятельного эпителия, включая рецепторные клетки и клетки-предшественники, ответственные за регенерацию эпителия. Это приводит к нарушению обновления рецепторов обоняния [21] [20].

Другой возможный механизм - непосредственное инфицирование вирусами клеток обонятельного эпителия с последующим развитием цитопатического эффекта. Ряд экспериментальных работ продемонстрировал способность вирусов гриппа, парагриппа, риновирусов проникать в клетки обонятельных рецепторов и размножаться в них, что приводит к гибели клеток [21].

Кроме того, воспалительная реакция слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух, индуцированная вирусной инфекцией, опосредованно нарушает обонятельную функцию за счет отека, нарушения мукоцилиарного транспорта и последующей гиперстимуляции и истощения обонятельных рецепторов [22].

Однако, несмотря на многочисленные данные, точные молекулярные механизмы вирус-индуцированного повреждения обонятельного анализатора до конца не ясны. Дальнейшие комплексные исследования с использованием современных методов молекулярной биологии, иммунологии,

нейровизуализации позволят глубже понять патогенез поствирусной обонятельной дисфункции и выявить новые мишени для терапевтического воздействия.

#### **1.4 COVID–19 и обонятельные нарушения: актуальные исследования**

Уже в первых публикациях китайских врачей сообщалось, что среди основных симптомов этого заболевания фигурирует потеря обоняния (аносмия) [23]. В дальнейшем эти наблюдения нашли подтверждение в клинических исследованиях из других регионов мира [24].

Так, в европейском когортном исследовании anosmia как один из ведущих симптомов COVID-19 отмечена у 85,6% пациентов [25]. По данным систематических обзоров и мета-анализов, общая распространенность anosмии при COVID-19 составляет около 50% [26, 27].

Следует отметить значительную вариабельность данных о частоте anosмии при COVID-19 в разных исследованиях. На это могут влиять особенности диагностических критериев, а также такие факторы, как тяжесть заболевания, возраст пациентов и наличие сопутствующей патологии. Использование в дальнейших работах унифицированных подходов и стратификация выборок позволит получить более точные данные о реальной распространенности обонятельных нарушений при COVID-19 в различных группах пациентов.

Тем не менее, риск возникновения нарушений обоняния при COVID-19 значительно выше, чем при других вирусных инфекциях [24, 28]. Это позволяет рассматривать дисфункцию обоняния в качестве важного диагностического критерия COVID-19. Потеря обоняния может быть единственным проявлением COVID-19 [30]. По данным систематического обзора, у 20% пациентов anosмия предшествовала другим симптомам, а у 28% возникала одновременно с ними [31]. Это указывает на необходимость оценки



обоняния для ранней диагностики COVID-19, особенно в группах риска, для своевременной изоляции пациентов.

Однако механизмы, по которым COVID-19 вызывает изолированную anosмию, остаются неполностью ясными. Предполагается прямое повреждение SARS-CoV-2 обонятельных нейронов, опосредованное действие медиаторов воспаления, нарушение гематоэнцефалического барьера и другие процессы [45-62]. Детальное изучение патогенеза изолированной anosмии при COVID-19 важно как с фундаментальной точки зрения, так и для выработки эффективных терапевтических подходов.

Продолжительность anosмии при COVID-19 может варьировать от нескольких дней до месяцев. По данным ряда работ, у 11-13% пациентов отмечается затяжное течение anosмии [28, 34]. Это указывает на риск формирования стойких обонятельных расстройств и определяет необходимость своевременного назначения реабилитационных мероприятий таким пациентам.

Однако оптимальные сроки начала реабилитации при COVID-19 пока не определены. Требуются исследования для выявления клиничко-лабораторных и инструментальных предикторов затяжного течения обонятельной дисфункции с целью разработки персонифицированных реабилитационных программ.

В российских публикациях также сообщается о высокой частоте нарушений обоняния при COVID-19. По данным Войтенкова и соавт., снижение обоняния выявлено более чем у 50% пациентов [37].

Следует отметить вероятное влияние этнических факторов и особенностей диагностических подходов на частоту и степень выраженности обонятельной дисфункции. Сравнительные исследования позволят выявить предикторы неблагоприятных исходов и оптимизировать лечебные мероприятия с учетом генетических и клинических особенностей конкретных групп пациентов.

По данным разных авторов, у большинства пациентов обоняние восстанавливается в течение нескольких недель, однако у значительной части нарушения затягиваются на месяцы [28, 34, 39, 40]. Для прогнозирования риска неблагоприятных исходов необходим поиск клинико-лабораторных и инструментальных биомаркеров, позволяющих своевременно назначать патогенетическую и реабилитационную терапию.

Долгосрочные нарушения обоняния могут являться предвестником более серьезных осложнений, учитывая тесную связь обонятельной системы с центральной нервной системой. Обсервационные исследования с длительным мониторингом состояния пациентов необходимы для оценки отдаленных последствий COVID-19 и разработки мер профилактики.

Изучение механизмов обонятельных расстройств при COVID-19 продолжается. Рассматриваются различные патогенетические варианты – прямое повреждение SARS-CoV-2, влияние медиаторов воспаления, нарушение гематоэнцефалического барьера и др. [45-62]. Для подтверждения предполагаемых механизмов требуются дальнейшие комплексные исследования с использованием новейших методов визуализации, молекулярной биологии и биоинформатики.

Полученные данные послужат основой для разработки этиотропных и патогенетически обоснованных методов терапии COVID-19-индуцированных нарушений обоняния.

Обонятельная дисфункция при COVID-19 может значительно снижать качество жизни пациентов, вызывать тревогу и депрессию [63-66]. Обоснованный подбор психологической помощи и социальной поддержки имеет большое значение для восстановления психоэмоционального и профессионального статуса пациентов с COVID-19.

Таким образом, обонятельные нарушения при COVID-19 представляют важную медицинскую и социальную проблему. Мультидисциплинарные исследования позволят оптимизировать диагностику и лечение для улучшения

прогноза и качества жизни пациентов с постковидной обонятельной дисфункцией. Непрерывное исследование этой темы является важным шагом в борьбе с последствиями этой глобальной пандемии.

### **1.5 Диагностика и методы оценки обонятельных нарушений у пациентов с COVID-19**

Для оценки обонятельной дисфункции используются различные инструменты, включая опросники, объективные тесты и клиническую оценку врача.

Основным методом оценки является ольфактометрия, исследующая обонятельные потенциалы, связанные с событиями (ОЭРП). С помощью ольфактометра в носовую полость вводятся пахучие вещества, а электроэнцефалография регистрирует ответы коры головного мозга [67]. Отсутствие или изменение ОЭРП свидетельствует о дисфункции обоняния [68].

Более простыми и поэтому наиболее часто применяемыми являются стандартизированные опросники, такие как NHANES (Chemical senses–Taste and smell questionnaire) [28], QOD (Questionnaire of Olfactory Disorders) [69] и GCCR (Global Consortium for Chemosensory Research questionnaire) [63]. Они охватывают широкий спектр обонятельных нарушений, но содержат ограниченное количество вопросов, касающихся паросмии и фантосмии. Более специфичные опросники разработаны Landis et al. [62] и Parker et al. [70], которые включают подробную оценку триггеров паросмии.

Группой других тестов для диагностики качественных расстройств обоняния являются Sniffin' Sticks parosmia test (SSParoT) [71], SCENTinel 1.1 [72] и Yale Jiffy test [73]. Они позволяют быстро идентифицировать пациентов с паросмией, однако их способность выявлять фантосмию неясна. Кроме того, разработан тест NASAL для скрининга потери обоняния, включающий

вариант ответа "пахнет иначе, чем обычно", указывающий на качественные нарушения [74].

Данные магнитно-резонансной томографии (МРТ) при нарушениях обоняния, связанных с COVID-19, на сегодняшний день неоднозначны и четко не определены. По данным систематического обзора [75], гиперинтенсивный сигнал от обонятельных луковиц, их атрофия, гиперинтенсивность коры и гипометаболическая активность коры - это находки на поздних стадиях заболевания, вероятно, обусловленные прямым нейротропизмом SARS-CoV-2.

В обзоре литературы, проведенном в данном исследовании, были проанализированы статьи, посвященные изменениям обонятельных луковиц при стойких нарушениях обоняния после COVID-19. Были включены 246 пациентов со средним возрастом 39,3 года. Большинство перенесли легкую форму COVID-19 и внезапно возникшее нарушение обоняния (аносмию), иногда в сочетании с дисгевзией.

Основными находками МРТ были изменение объема и интенсивности сигнала от обонятельной щели и обонятельных луковиц. У 46 пациентов был выявлен уменьшенный объем и асимметрия обонятельных луковиц. У 71 пациента объем обонятельных луковиц был нормальным. Гиперинтенсивный сигнал от обонятельных луковиц на T2 и FLAIR MRI наблюдался в первые 2 месяца после инфекции. Увеличение объема или структурные изменения обонятельной щели были отмечены у 72 пациентов. Также были выявлены нарушения в центральных отделах обонятельного пути (обонятельный тракт, первичная обонятельная кора, миндалина, височная доля).

В собственной серии наблюдений у 4 пациентов с длительным субъективным нарушением обоняния после COVID-19 было выявлено уменьшение объема обонятельных луковиц по сравнению с данными предыдущей МРТ головного мозга, когда обонятельные луковицы были

нормальных размеров. У одного пациента без нарушений обоняния объем обонятельных луковиц после COVID-19 не изменился.

Как уже упоминалось, обоняние управляется сложной системой, включая обонятельную луковицу, обонятельный тракт и множество участков в мозге. У пациентов с COVID-19 вирус может напрямую воздействовать на обонятельный эпителий и обонятельную луковицу, вызывая дисфункцию. МРТ позволяет визуализировать эти структуры и помогает в диагностике нарушений обоняния, связанных с COVID-19.

Таким образом, существующие инструменты обладают ограниченной специфичностью в отношении оценки паросмии и фантосмии. Формулировки пунктов и вариантов ответов зачастую неоднозначны и используются взаимозаменяемо, что приводит к путанице в постановке диагноза. Требуются дальнейшие исследования для разработки и валидации надежных инструментов, позволяющих комплексно оценить как количественные, так и качественные нарушения обоняния у пациентов с COVID-19. Стандартизация методов диагностики повысит точность выявления симптомов и качество последующего лечения.

Кроме того, исследования механизмов воздействия SARS-CoV-2 на обоняние и обонятельные структуры должны продолжаться. Понимание этих механизмов сможет способствовать разработке более эффективных терапевтических подходов для лечения COVID-19-индуцированных нарушений обоняния.

Долгосрочные нарушения обоняния, которые могут возникнуть после COVID-19, также требуют дополнительного изучения. Исследования с длительным мониторингом состояния пациентов позволят оценить отдаленные последствия этого заболевания и разработать меры профилактики.

Кроме того, стоит обратить внимание на важность психологической поддержки и социальной помощи для пациентов с обонятельными

нарушениями, так как эти нарушения могут значительно снижать качество жизни и вызывать тревогу и депрессию.

В целом, обонятельные нарушения при COVID-19 представляют собой важную медицинскую и социальную проблему. Мультидисциплинарные исследования, включающие в себя как клинические, так и нейрофизиологические аспекты, позволят оптимизировать диагностику и лечение для улучшения прогноза и качества жизни пациентов с постковидной обонятельной дисфункцией.

### **1.6 Терапевтические подходы к восстановлению обоняния при COVID-19**

В настоящее время существует несколько методик для лечения нарушений обоняния, вызванных COVID-19 [76] [77] [78]. Наиболее эффективным методом лечения нарушений обоняния при COVID-19 является тренировка обоняния – регулярное воздействие сильными запахами. Классический протокол включает ежедневное 10-секундное воздействие розой, эвкалиптом, лимоном и гвоздикой. Модифицированные протоколы с использованием других масел также эффективны. Мета-анализы показывают, что тренировка обоняния значительно улучшает его по сравнению с контрольными группами. Рекомендовано начинать тренировку как можно раньше и продолжать не менее 12 недель [79] [80] [42] [81] [82] [83].

Однако несмотря на успешные результаты тренировки обоняния, также существуют альтернативные методы лечения нарушений обоняния. Интраназальные глюкокортикостероиды были предложены как одно из средств для восстановления обоняния [84]. Некоторые исследования указывают на положительный эффект их применения после более продолжительного использования [85] [86]. Однако, стоит отметить, что качество данных об их эффективности остается под вопросом.

Системные глюкокортикостероиды также рассматриваются как вариант лечения, но несмотря на потенциальную пользу, их применение требует осторожного внимания из-за возможных побочных эффектов [39].

Помимо этого, некоторые исследования указывают на потенциальную роль витаминов, таких как витамин А, в процессе восстановления обоняния [19]. Также активно изучаются препараты, способные активировать обонятельные рецепторы, например, фенилэтиловый спирт, как возможные методы восстановления [88].

Дополнительно, в области восстановления обоняния при COVID-19 исследуются методы акупунктуры, физиотерапии и возможности применения биологически активных препаратов как дополнительных терапевтических подходов [89] [90].

Более того, существуют перспективные направления исследований в области восстановления обоняния при COVID-19. Одним из таких направлений является применение стволовых клеток для регенерации обонятельных нейронов [91] [92]. Также исследуются возможности применения нейромодуляции для стимуляции восстановления обонятельных функций [40] [93].

Таким образом, на данный момент существует несколько методов лечения нарушений обоняния, вызванных COVID-19, каждый из которых имеет свои плюсы и минусы. Важно учитывать индивидуальные особенности каждого пациента при выборе наиболее подходящего метода лечения. Дальнейшие исследования и клинические наблюдения помогут лучше понять, как оптимизировать лечение и восстановление обоняния у пациентов, пострадавших от COVID-19.

Кроме того, стоит обратить внимание на значительную роль психологического и эмоционального аспекта восстановления обоняния. Многие пациенты, потерявшие способность ощущать запахи, испытывают

стресс и депрессию. Психологическая поддержка и реабилитация также могут сыграть важную роль в процессе восстановления.

В заключение, лечение нарушений обоняния, вызванных COVID-19, является сложной и многогранной задачей. Тренировка обоняния, интраназальные глюкокортикостероиды, витамины, активация обонятельных рецепторов и другие методы представляют собой перспективные подходы к восстановлению обоняния. Однако, несмотря на достигнутые успехи, необходимо проводить дальнейшие исследования и клинические испытания, чтобы разработать наиболее эффективные стратегии лечения. Важно также учитывать индивидуальные особенности каждого пациента при выборе метода терапии. Психологическая поддержка и реабилитация также играют важную роль в процессе восстановления обоняния и общего благополучия пациентов, пострадавших от этого осложнения COVID-19.

Исследования обонятельных нарушений при COVID-19 действительно представляют собой актуальную и важную проблему, которая оказывает многоаспектное воздействие на качество жизни пациентов. Эти нарушения включают короткосрочные и долгосрочные эффекты, и их классификация играет важную роль в понимании их характеристик.

Обонятельные нарушения при COVID-19 могут привести к изменению вкусовых предпочтений и потере обоняния. Эти симптомы не только оказывают негативное воздействие на качество жизни, но и могут создавать психологические расстройства, так как они могут сильно повлиять на ежедневные радости, связанные с питанием и ощущением запахов.

Исследования показывают, что обонятельные нарушения могут иметь долгосрочные последствия, включая нейродегенеративные заболевания. Это поднимает вопрос о необходимости долгосрочного мониторинга пациентов, которые перенесли COVID-19 и имеют нарушения обоняния.

Классификация нарушений обоняния: важно разработать более точную и подробную классификацию нарушений обоняния, учитывая разнообразие



симптомов и их степень выраженности у разных пациентов. Это может помочь в более точной диагностике и выборе наиболее эффективных методов лечения.

Перспективы дальнейших исследований включают разработку новых терапевтических подходов. Кроме того, изучение механизмов, лежащих в основе обонятельных нарушений, позволит более глубоко понять эту проблему и разработать более целенаправленные методы лечения. Важно исследовать возможности применения стволовых клеток и нейромодуляции, которые могут представлять новаторские методы лечения.

Исследования также должны сосредотачиваться на определении факторов риска для развития обонятельных нарушений при COVID-19 и разработке методов ранней диагностики. Это поможет своевременно выявлять проблемы обоняния у пациентов и предоставлять им более эффективное лечение.

В целом, изучение обонятельных нарушений при COVID-19 требует комплексного исследовательского подхода, который объединяет клинические и фундаментальные аспекты. Это не только поможет разработать более эффективные методы лечения, но и расширит наше понимание взаимодействия вирусных инфекций с нервной системой человека, что может иметь долгосрочное значение для медицины и общественного здоровья.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### 2.1. Объекты исследования и дизайн исследования

Исследование проводилось на базе клинического отдела инфекционной патологии ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора в период с марта 2020 по декабрь 2023 г. Исследования проводили в соответствии с требованиями биомедицинской этики согласно Женевской конвенции о правах человека (1997 г.) и Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2000 г.).

В исследовании были рассмотрены три группы пациентов. (таблица 2)

Таблица 2. Описание групп пациентов в соответствии с поставленными задачами

Этапы исследования	Размер группы	Источник данных	Даты
1	39676 человек, из них в исследование вошли 24 086 (перенесли COVID-19)	Опрос сотрудников Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека о распространенности постковидного синдрома	2022 год
2	112 человек	Пациенты основной группы, госпитализированные в 13 инфекционное отделение Государственного бюджетного учреждения здравоохранения г. Москвы «Инфекционная клиническая больница №2 Департамента здравоохранения г. Москвы» и имеющие признаки обонятельной дисфункции	2021-2023 года
	104 человек	Группа сравнения, пациенты, госпитализированные в 13 инфекционное отделение	2021-2023 гг.

		Государственного бюджетного учреждения здравоохранения г. Москвы «Инфекционная клиническая больница №2 Департамента здравоохранения г. Москвы», у которых коронавирусная инфекция протекала без поражения обонятельной функции	
3	275	Курация и интернет-опрос пациентов в периоде реконвалесценции коронавирусной инфекции	2020-2023 гг.

В ходе исследования методом интернет-опроса на платформе Testograf по специально разработанному опроснику было проведено анкетирование 39 676 человек. В ходе опроса выявляли освоенности клинических проявлений острого периода коронавирусной инфекции и периода реконвалесценции, включая сведения о различных формах обонятельной дисфункции. Респондентами стали мужчины и женщины, без возрастных ограничений, сотрудники различных структур Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Перед заполнением опроса участников попросили прочитать форму информированного согласия и указать, что они согласны участвовать в исследовании. Только после того, как анкетиремый подтверждал свое согласие на участие в исследовании, открывался доступ к вопросам анкеты. Критериями включения в исследование были: возраст  $\geq 18$  лет, владение русским языком. Критериями исключения были: возраст моложе 18 лет. Незаполненные, некорректные анкеты исключались из анализа.

На втором этапе исследования было обследовано 112 пациентов, госпитализированных в 13 инфекционное отделение Государственного бюджетного учреждения здравоохранения г. Москвы «Инфекционная

клиническая больница №2 Департамента здравоохранения г. Москвы» (главный врач Краснова С.В.) с диагнозом: «Новая коронавирусная инфекция COVID-19». Диагноз первичной инфекции подтверждался лабораторным обследованием методом ПЦР-диагностики. В исследование включались пациенты, соответствующие критериям включения при отсутствии критериев невключения.

Критерии включения:

- возраст от 18 до 90 лет;
- подтвержденный лабораторно COVID-19 у пациента;
- наличие информированного согласия на обработку персональных данных, участие в исследовании.
- клинические проявления обонятельной дисфункции, смешанной или изолированной: гипосмии, аносмии, паросмии или фантосмии

Критерии невключения:

- возраст младше 18 и старше 90 лет;
- отсутствие лабораторно подтвержденного диагноза COVID-19;
- отсутствие информированного добровольного согласия от больного на обработку персональных данных и медицинское вмешательство.

В группу сравнения включили 104 пациента, также находившихся на лечении в инфекционных отделениях ГБУЗ «ИКБ №2 ДЗМ» с диагнозом «Новая коронавирусная инфекция COVID-19» в тот же период, у которых не было симптомов обонятельной дисфункции. Все участники данной группы также подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Группы пациентов были сопоставимы по полу, возрасту и коморбидной патологии с основной группой.

На третьем этапе исследования осуществлялась курация и интернет-опрос 275 пациентов в периоде реконвалесценции коронавирусной инфекции на протяжении 3 лет. Критериями включения в исследование были: возраст

старше 18 лет, подтверждённая коронавирусная инфекция. Критериями исключения были: возраст моложе 18 лет. Сбор и анализ анамнестических, клинических данных пациентов осуществлялся с помощью онлайн-платформы Google Forms. Ссылка на электронный опрос распространялась среди участников Telegram канала «Запахи/вкусы после COVID-19», объединяющего пациентов, у которых отмечались нарушения обонятельной функции, ассоциированные с коронавирусной инфекцией. Перед включением в исследование все участники подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Схематически дизайн исследования представлен на рисунке 1.



Рисунок 1 - Дизайн исследования

## **2.2 Клинические и лабораторно-инструментальные методы исследования**

Всем госпитализированным пациентам проводилось одинаковое обследование. Диагностика коронавирусной инфекции COVID-19 в сравниваемых группах осуществлялась в соответствии с действующими на период исследования Временными методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» (версии 7-13). Всем больным этой группы проводился ежедневный врачебный осмотр, клинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма, исследование С-реактивного белка (СРБ), проведение компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки и пульсоксиметрии. Лабораторная диагностика проводилась на базе лабораторий ГБУЗ «ИКБ №2 ДЗМ».

При наличии дополнительных показаний больным проводились электрокардиография, УЗИ и КТ различных органов и систем. Консультации специалистов (хирург, невролог, оториноларинголог, кардиолог) назначались по показаниям.

Показатели клинического анализа крови исследовались на автоматическом гематологическом анализаторе DxH 800 фирмы Beckman Coulter (США). Биохимический анализ крови проводился при помощи биохимического анализатора AU-480 Beckman Coulter (США). Коагулограмма выполнялась с использованием автоматического анализатора гемостаза (коагулометра) ACL TOP 300 фирмы Instrumentation Laboratory Co. (США).

Подтверждение этиологии основного заболевания производилось методом ПЦР: исследование мазков или отделяемого слизистой полости рта, носа, мокроты на наличие РНК вируса SARS-CoV-2. Для исключения наличия других респираторных вирусов всем больным проводилось исследование мазков из носоглотки методом ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией продуктов амплификации в режиме реального времени.

Использован набор реагентов «АмплиСенс® ОРВИ-скрин-FL» ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора (Россия).

Наряду с оценкой клинического статуса, наиболее значимыми при оценке тяжести заболевания и определения клинической формы коронавирусной инфекции COVID-19 являются результаты такого инструментального метода визуализации, как компьютерная томография легких (КТ). КТ проводилась с использованием аппарата для мультиспиральной компьютерной томографии TOSHIBA AQUILION PRIME. Стадия поражения легких по данным КТ определялась в соответствии с представленной в действующих временных методических рекомендациях экспресс-формой описания результатов КТ, где стадия КТ1 соответствовала объему поражения легких <25%, КТ2 – 25-50%, КТ3 – 50-75%, КТ4 >75%.

Для определения степени вовлеченности ткани легких в патологический процесс использовали визуальную («эмпирическую») шкалу оценки объёма поражения в соответствии с представленной в действующих временных методических рекомендациях классификацией:

- КТ-1 – минимальный объем поражения легких (распространённость поражения менее 25% объёма легких);
- КТ-2 – средний объем поражения легких (распространённость поражения 25 – 50% объёма легких);
- КТ-3 – значительный объем поражения легких (распространённость поражения 50 – 75% объёма легких);
- КТ-4 – субтотальный объем поражения легких (распространённость поражения более 75% объёма легких).

### **2.3 Методы статистической обработки данных**

Статистическая обработка полученных результатов проводилась общепринятыми методами вариационной статистики (вычисление доли, средних величин исследуемых показателей (M), средней ошибки (m),



определение доверительного интервала (ДИ – 95%), вычисление процентного выражения ряда данных (%), максимальных (Max) и минимальных (Min) значений). Значимость различий (p) для исследуемых показателей (параметрических распределений) определяли с помощью t-критерия Стьюдента при  $p < 0,05$ , что соответствует положениям, принятым в медико-биологических исследованиях.

Оценка вероятности исхода в зависимости от наличия фактора риска осуществлялось путем вычисления отношения шансов, как значение дроби, в числителе которой, находится отношение числа исследуемых, имеющих определенный признак (исход или фактор), к числу исследуемых, у которых данный признак отсутствует для первой группы, а в знаменателе аналогичные данные для второй группы. Для показателя отношения шансов рассчитывали 95 % доверительные интервалы и оценивают статистическую значимость (p).

Статистическая обработка и представление полученных данных производилась с использованием программного обеспечения (ПО): Microsoft Office (Microsoft Excel), SPSS Statistics 26.0

## **ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 С ОБОНЯТЕЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИНФЕКЦИИ**

### **3.1. Общая характеристика пациентов с коронавирусной инфекцией, протекающей с обонятельной дисфункцией, в остром периоде болезни**

Обонятельная дисфункция при коронавирусной инфекции может быть одним из симптомов коронавирусной инфекции или быть единственным патогномичным симптомом острого периода коронавирусной инфекции COVID-19.

Анализ клинических особенностей острого периода коронавирусной инфекции у 275 человек показал, что признаки обонятельной дисфункции наблюдались у 224 (81,5%) пациентов. При этом 218 пациентов (79,3%) этой группы отмечали у себя симптомы обонятельной дисфункции в сочетании с другими симптомами коронавирусной инфекции, а у 6 пациентов (2,2%) симптомы обонятельной дисфункции (аносмия, гипосмия, паросмия) были единственным проявлением коронавирусной инфекции COVID-19. 51 пациент (18,5%) из исследуемой группы не отмечали у себя симптомы обонятельной дисфункции во время острого периода болезни.

Частота встречаемости обонятельной дисфункции в остром периоде коронавирусной инфекции представлена на рисунке 2.

n = 275

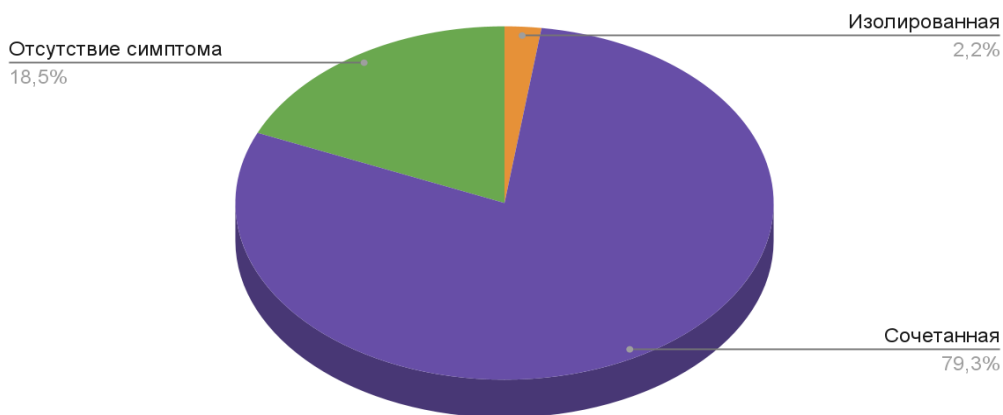


Рисунок 2 - Частота встречаемости обонятельной дисфункции в остром периоде коронавирусной инфекции COVID-19 (n = 275)

При сочетанном течении обонятельной дисфункции с другими проявлениями коронавирусной инфекции в остром периоде инфекции данный симптом наблюдался у пациентов с пневмонией (29,4%), при течении COVID-19 в форме острой респираторной инфекции (ОРИ) (57,9%), а также при гастроинтестинальной форме коронавирусной инфекции (12,7%) (рисунок 3).

n = 218

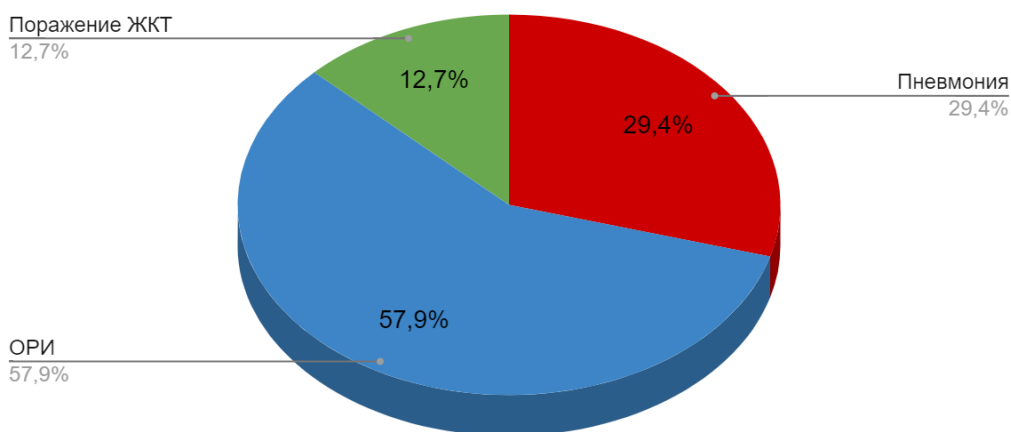


Рисунок 3 - Структура форм острого периода коронавирусной инфекции COVID-19 с обонятельной дисфункцией (n = 218)

Анализ результатов проведенного опроса показал, что из 24 086 человек, перенесших коронавирусную инфекцию COVID-19, наиболее распространенными клиническими формами коронавирусной инфекции COVID-19 являются ОРИ, которая проявляется у 64,1%, и клиническая форма пневмонии – 22,2% пациентов. У 952 человек (4%) обонятельная дисфункция являлась единственным симптомом коронавирусной инфекции COVID-19 в остром периоде болезни (рисунок 4).

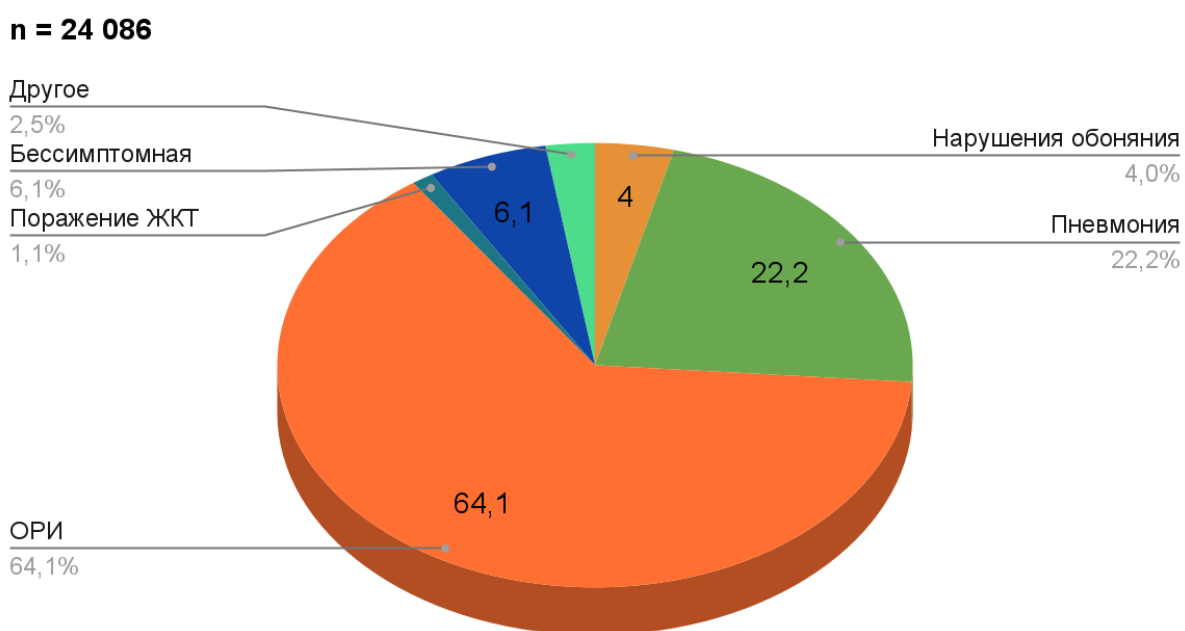


Рисунок 4 - Структура клинических форм острого периода коронавирусной инфекции COVID-19 и частота встречаемости изолированной обонятельной дисфункции (n = 24086).

Частота выявления обонятельной дисфункции как единственного симптома коронавирусной инфекции COVID-19 зависела от доминирующего геноварианта вируса. На рисунке 5 были сопоставлены циркулирующие в Российской Федерации в определенные моменты времени доминирующие геноварианты с частотой выявления обонятельной дисфункции как единственного симптома острой формы коронавирусной инфекции COVID-19.

Максимальная частота коронавирусной инфекции, протекающей только с обонятельной дисфункцией, отмечалась в августе 2020 года – 7,7% и минимальная в феврале и марте 2022 года - 1% (n = 24 086). С апреля 2020 по май 2021 года, доминирующим геновариантом, среди выделяемых на территории РФ был VOC Alpha.

По мере появления новых геновариантов (VOC Delta и VOC Omicron) частота встречаемости обонятельной дисфункции, как единственного симптома коронавирусной инфекции COVID-19, непрерывно снижалась, вплоть до 1% в феврале и марте 2022 года (рисунок 5).

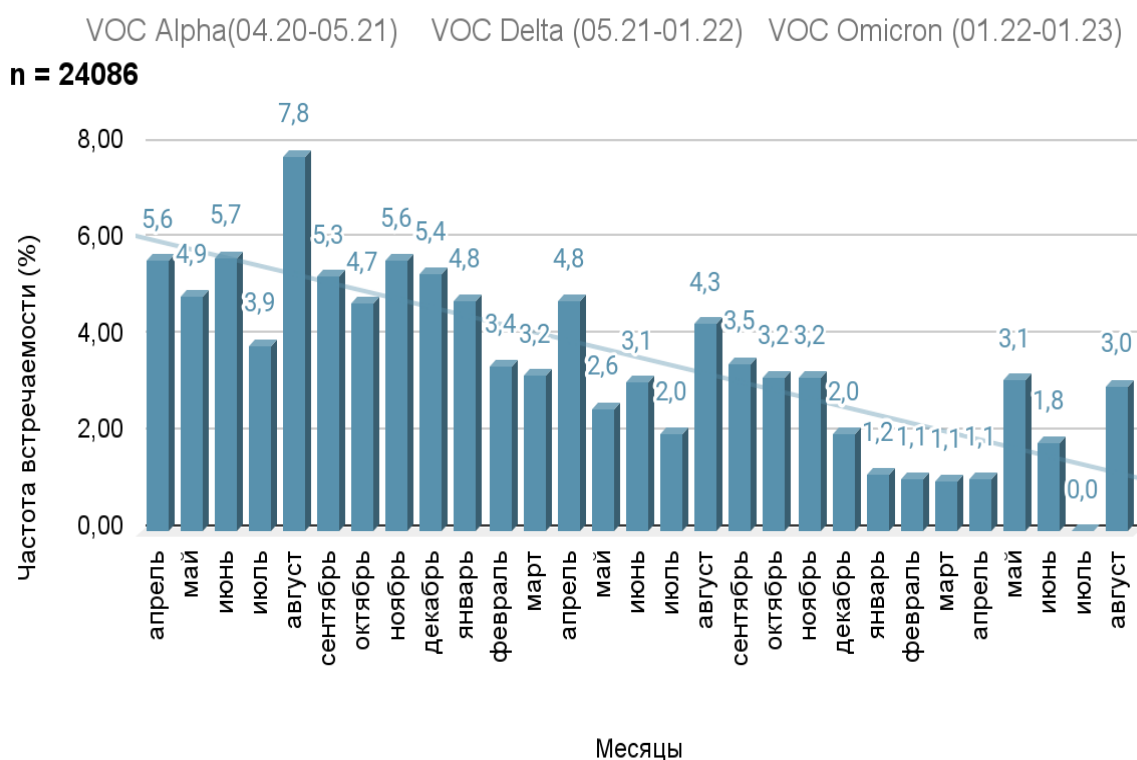


Рисунок 5 - Частота встречаемости обонятельной дисфункции как единственного симптома острого периода коронавирусной инфекции COVID-19 в периоды циркуляции разных доминирующих геновариантов в РФ в периоды 2020-2022 годах (n = 24 086)

Смена циркулирующих доминирующих геновариантов сопровождалось изменениями базового репродуктивного числа, вычисленного для конкретного геноварианта вируса. Оно росло и составляло 1,2 при VOC Alpha,

1,3 при VOC Delta и наконец 1,9 при VOC Omicron. Нами была выявлена обратно пропорциональная зависимость частоты встречаемости обонятельной дисфункции как единственного симптома острого периода коронавирусной инфекции COVID-19 от базового репродуктивного числа SARS-CoV-2 (коэффициент корреляции Пирсона -0.9) (рисунок 6).

**n = 24 086, коэффициент корреляции Пирсона -0.9**

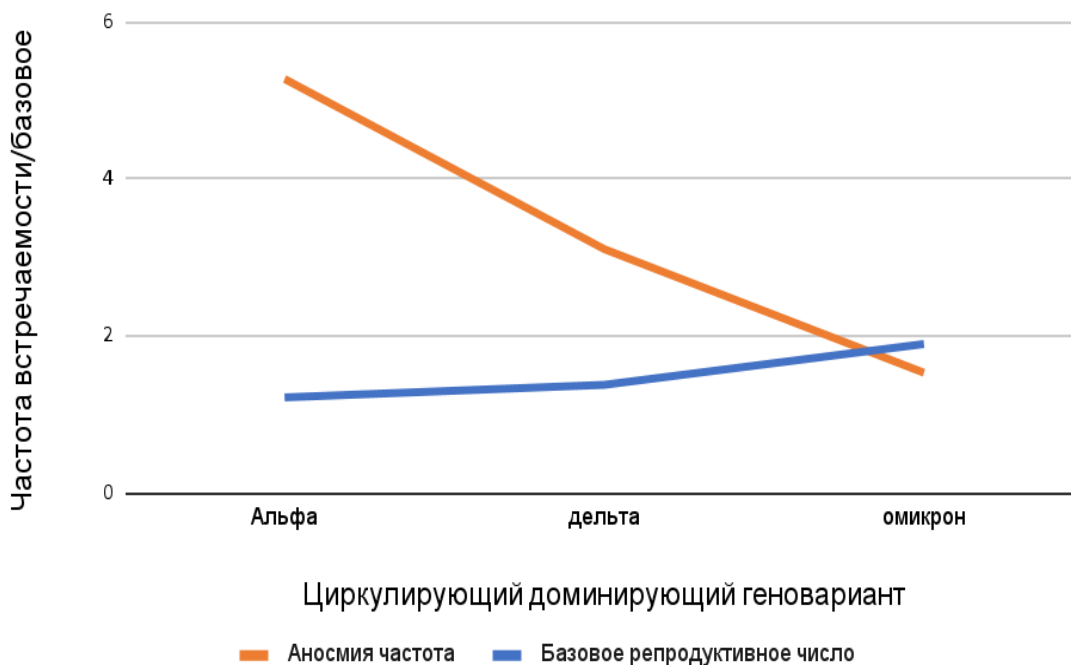


Рисунок 6 - Связь частоты встречаемости обонятельной дисфункции как единственного симптома острого периода коронавирусной инфекции COVID-19 и базового репродуктивного числа вируса SARS-CoV-2

Взаимосвязь базового репродуктивного числа геноварианта и частоты встречаемости обонятельной дисфункции демонстрирует обратную зависимость.

Таким образом в ходе исследования было установлено, что обонятельная дисфункция может являться единственным симптомом (до 4%) острого периода коронавирусной инфекции COVID-19 или входить в комплекс симптомов острого периода (79,3%). Частота встречаемости обонятельной дисфункции как единственного симптома острого периода

может зависеть от доминирующего циркулирующего геноварианта SARS-CoV-2 и была самой высокой в августе 2020 (7,8% от всех случаев), во время преимущественного распространения в РФ VOC Alpha среди всех циркулирующих штаммов. По мере увеличения репродуктивного числа (от VOC Alpha к Voc Omicron через Voc Delta) распространенность форм с единственным симптомом - обонятельной дисфункцией снижалась и достигла 1% среди всех форм в феврале-марте 2022 года (доминирование VOC Omicron среди всех циркулирующих штаммов). Частота встречаемости обонятельной дисфункции как единственного симптома острого периода коронавирусной инфекции COVID-19 обратно пропорциональна базовому репродуктивному числу SARS-CoV-2.

### **Анализ гендерно-возрастной структуры пациентов новой коронавирусной инфекции COVID-19, протекающей только с обонятельной дисфункцией**

Из 24 086 участников опроса, которые перенесли COVID-19 20 496 женского пола и 3590 мужского. Кроме гендерной диспропорции в целом соответствующей населению РФ, такую разницу также можно объяснить тем, что опрос проводился среди сотрудников Федеральной служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, где преимущественно работают женщины.

Согласно данным официальной статистики (использованы данные Федеральной службы государственной статистики) в 2020, 2021 и 2022 годах в Российской федерации проживало 46% мужского населения (от общего числа жителей) и 54% женского населения.

Среди пациентов с обонятельной дисфункцией, которая является единственным симптомом острого периода коронавирусной инфекции COVID-19, гендерная диспропорция сохраняется, пациентов женского пола

больше - 816 человек (85,7%) чем пациентов мужского пола - 136 человек (14,3%).

Частота встречаемости обонятельной дисфункции как единственного симптома острого периода коронавирусной инфекции COVID-19 среди мужского и женского населения проиллюстрирована на рисунке 7.

**n = 24 086, P = 0.59, доверительный интервал 3.7**

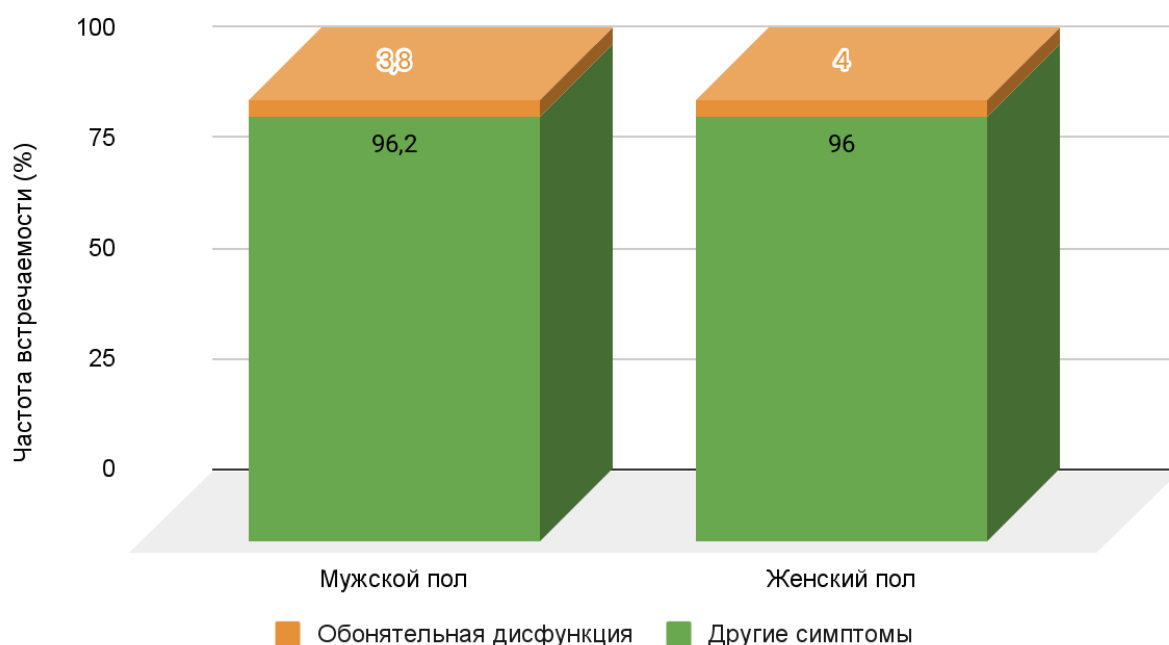


Рисунок 7 - Частота встречаемости обонятельной дисфункции как единственного симптома острого периода коронавирусной инфекции COVID-19 среди пациентов мужского и женского пола

Рисунок демонстрирует отсутствие достоверной разницы ( $P = 0.59$ ) частоты встречаемости обонятельной дисфункции как единственного симптома острого периода коронавирусной инфекции COVID-19 среди пациентов мужского и женского пола. Пол, скорее всего, не влияет на клинические проявления коронавирусной инфекции, по крайней мере на развитие обонятельной дисфункции.

В соответствие с классификацией ВОЗ пациенты с обонятельной дисфункцией были разделены на группы по возрастам: молодой возраст (от 18 до 44 лет), средний возраст (от 45 до 59 лет), пожилой возраст (от 60 до 74 лет),



старческий возраст (от 75 до 90 лет) и долгожительство (старше 90 лет) (рисунок 8). Критерием включения в проведенный опрос было достижение совершеннолетия, соответственно в данном исследовании возрастные группы не включают детский возраст.

**n = 952, возрастная классификация по ВОЗ**

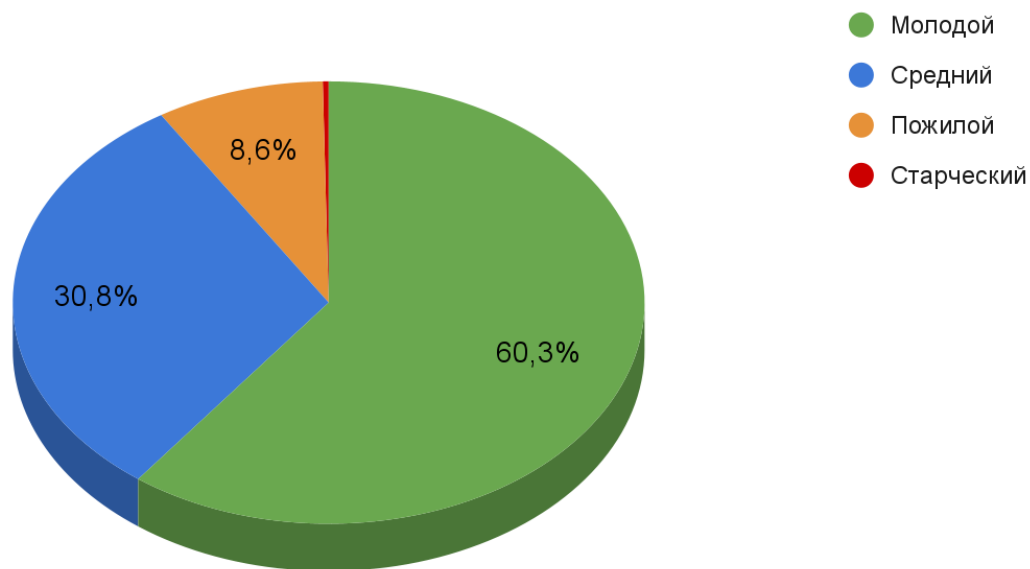


Рисунок 8 - Выявленные случаи обонятельной дисфункции как единственного симптома острого периода коронавирусной инфекции COVID-19 по возрастным группам

Рисунок иллюстрирует что пациентов молодого возраста с обонятельной дисфункцией, которая является единственным симптомом острого периода коронавирусной инфекции COVID-19 больше (60,3%) чем пациентов других возрастов. Среди других возрастных групп можно выделить: средней возраст- 293 (30,8%) из всех пациентов, пожилой возраст - 82 (8,6%), и старческий возраст и возраст долгожительства - 3 пациента (0,3%).

Кроме абсолютного количества случаев обонятельной дисфункции при новой коронавирусной инфекции COVID-19 в разных возрастных группах, была также проанализирована частота встречаемости обонятельной

дисфункции среди всех случаев коронавирусной инфекции COVID-19 в тех же возрастных группах.

Частота встречаемости обонятельной дисфункции как единственного симптома острого периода коронавирусной инфекции COVID-19 в разных возрастных группах проиллюстрирована на рисунке 9.

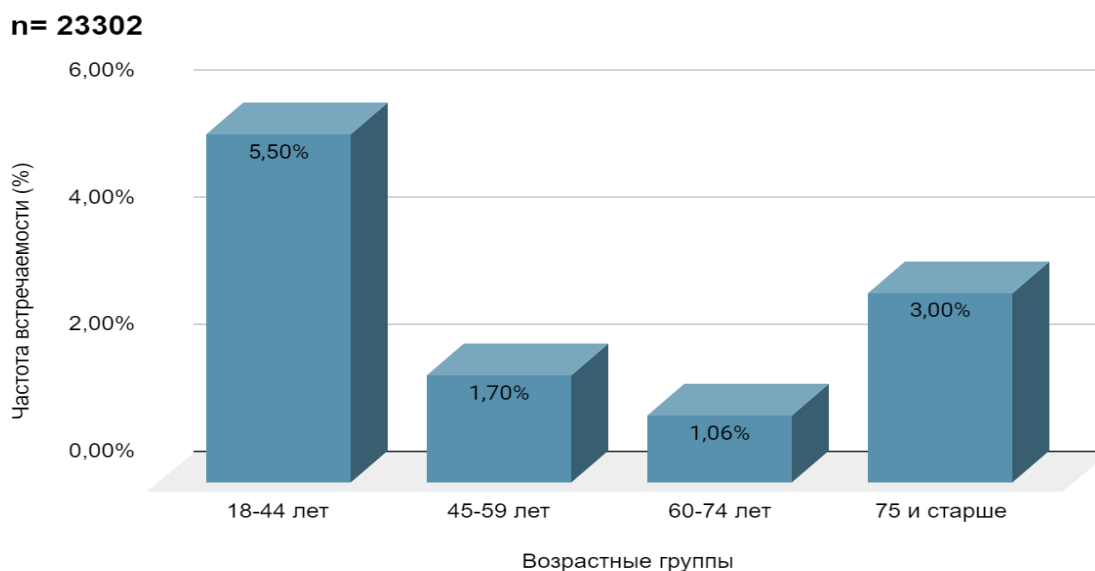


Рисунок 9 - Частота встречаемости обонятельной дисфункции как единственного симптома острого периода коронавирусной инфекции COVID-19 в разных возрастных группах

Рисунок демонстрирует что частота встречаемости обонятельной дисфункции в группе лиц молодого возраста (18-44 лет) составляет 5,5%, что выше чем частота встречаемости обонятельной дисфункции в любой другой возрастной группе.

Частота встречаемости обонятельной дисфункции при новой коронавирусной инфекции COVID-19 среди пациентов молодого возраста (до 44 лет) и пациентов других возрастных групп представлено на рисунке 10.

n = 23302, P < 0.001, доверительный интервал = 5

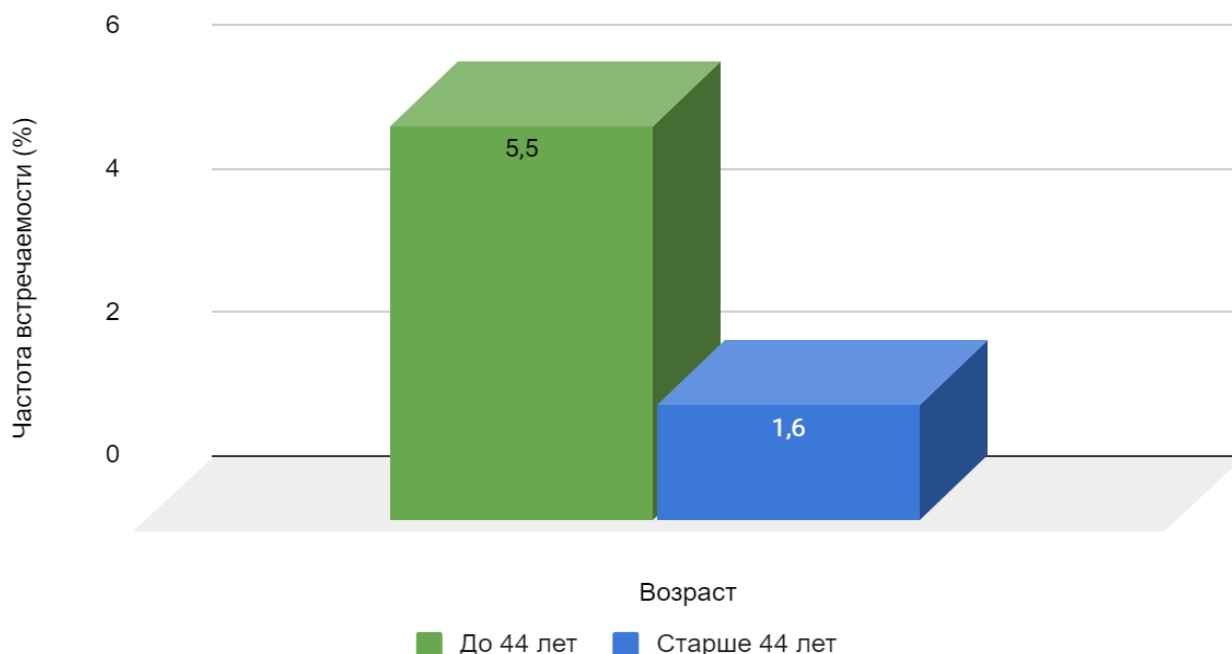


Рисунок 10 - Частота встречаемости обонятельной дисфункции как единственного симптома острого периода коронавирусной инфекции COVID-19 в возрастных группах до 44 и после 44 лет.

Рисунок демонстрирует что частота встречаемости обонятельной дисфункции у лиц молодого возраста (до 44 лет) составляет 5,5% и достоверно выше, чем частота встречаемости обонятельной дисфункции у пациентов более старшего возраста.

Таким образом было установлено, что наиболее распространенный возраст у пациентов с обонятельной дисфункцией - молодой (60,3% от всех случаев). Также в этой возрастной группе (25-44 лет) самая высокая частота встречаемости обонятельной дисфункции как единственного симптома острого периода коронавирусной инфекции COVID-19 (5,5%). Частота встречаемости обонятельной дисфункции как единственного симптом острого периода коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов до 44 лет достоверно выше (5,5%, P < 0.001), чем у пациентов возрастом старше 44 лет (1,6%).

### **3.2. Клинические особенности коронавирусной инфекции COVID-19 с обонятельной дисфункцией в остром периоде болезни**

#### **Клинические особенности коронавирусной инфекции COVID-19 с обонятельной дисфункцией в остром периоде болезни на амбулаторном этапе**

В этой части исследование строится на основе данных, полученных после осмотра, диагностики и лечения пациентов, госпитализированных в 13 инфекционное отделение государственного бюджетного учреждения здравоохранения г. Москвы «Инфекционная клиническая больница №2 Департамента здравоохранения г. Москвы» (главный врач Краснова С.В.) с диагнозом: “Новая коронавирусная инфекция COVID-19”. Исследование было сплошным, то есть в него включались все пациенты, соответствующие критериям включения при отсутствии критериев невключения, имело смешанный дизайн и на разных этапах было проспективным или ретроспективным. Группа исследования - 112 человек. Группа сравнения - 104 человека. Все пациенты исследуемой группы и группы сравнения были осмотрены в условиях стационара, а данные об особенностях догоспитального этапа были получены в ходе сбора анамнеза.

36 человек (31,1%) из исследуемой группы за последние 2 недели перед заболеванием выезжали за пределы города Москва, 76 человек (67,9%) не выезжали (рисунок 11). Все из 36 выезжавших за пределы мегаполиса, не покидали пределы страны и даже региона, все поездки совершались в пределах Московской области, в летний сезон, на дачи.

51 человек (49%) из группы сравнения за последние 2 недели перед заболеванием выезжали за пределы города Москва, 53 человека (51%) не выезжали. Все из 51 выезжавших за пределы мегаполиса, не покидали пределом страны и даже региона, все поездки совершались в пределах Московской области, в летний сезон, на дачи.

n = 216, P = 0.01, доверительный интервал 24.2

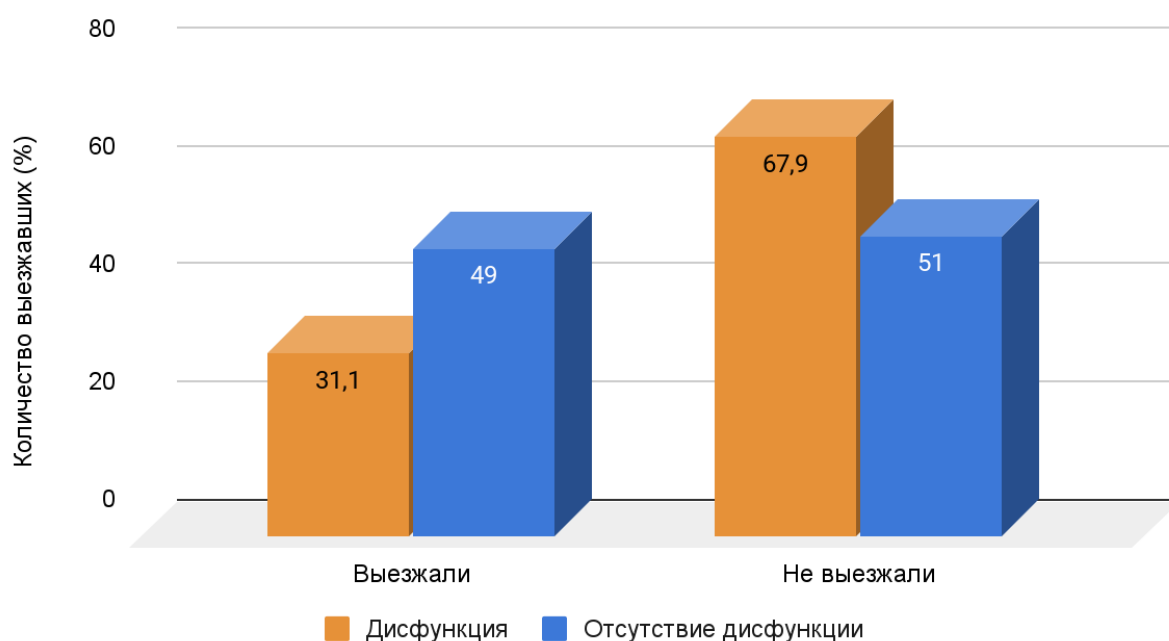


Рисунок 11 - Выезд за пределы места проживания за 2 недели до госпитализации среди пациентов с симптомами обонятельной дисфункции и пациентами с нормальным обонянием при коронавирусной инфекции COVID-19

Рисунок иллюстрирует что пациенты с обонятельной дисфункцией при коронавирусной инфекции COVID-19 достоверно реже ( $P < 0.001$ , достоверность 95%) покидали места проживания за 2 недели до госпитализации (31,1% против 49%,  $P = 0.01$ ) чем пациенты с нормальным обонянием

19 пациентов (17%) контрольной группы за последние 2 недели перед заболеванием имели контакт с пациентами с подтвержденным лабораторно (ПЦР+) диагнозом новая коронавирусная инфекция COVID-19 (рисунок 12).

93 пациента (83%) контрольной группы за последние две недели перед заболеванием не имели контактов с окружающими с подтвержденным диагнозом новая коронавирусная инфекция COVID-19 или пациентами с симптоматикой ОРВИ.

n = 216, P < 0.001, доверительный интервал = 11.1

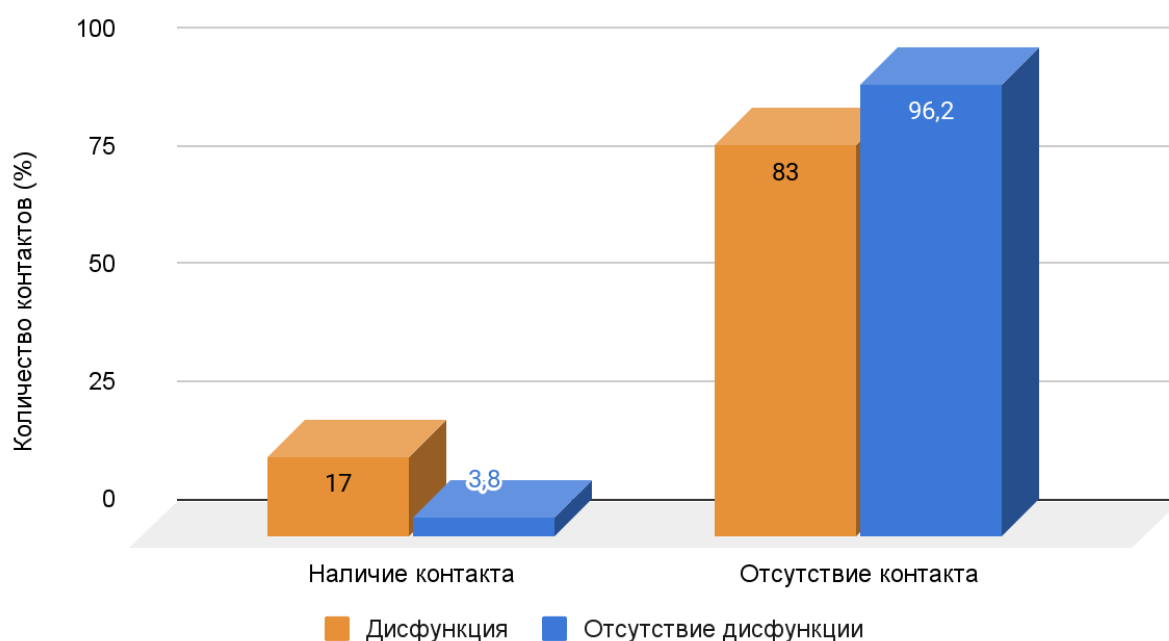


Рисунок 12 - Контакты пациентов с симптомами обонятельной дисфункции и пациентами с нормальным обонянием при коронавирусной инфекции COVID-19 с пациентами с подтвержденными случаями коронавирусной инфекции COVID-19 за 2 недели до госпитализации

Рисунок иллюстрирует что пациенты с обонятельной дисфункцией достоверно чаще (17% против 3,8%, P < 0.001, достоверность 95%) за последние 2 недели перед заболеванием имели контакт с пациентами с подтвержденным лабораторно (ПЦР+) диагнозом новая коронавирусная инфекция COVID-19 чем пациенты группы сравнения.

Из 19 пациентов, которые за последние 2 недели перед заболеванием имели контакт с пациентами с лабораторно подтвержденным диагнозом новая коронавирусная инфекция COVID-19, у 16 больных заражение было в семейных очагах инфекции и у 3 – на работе (рисунок 13).

n = 19

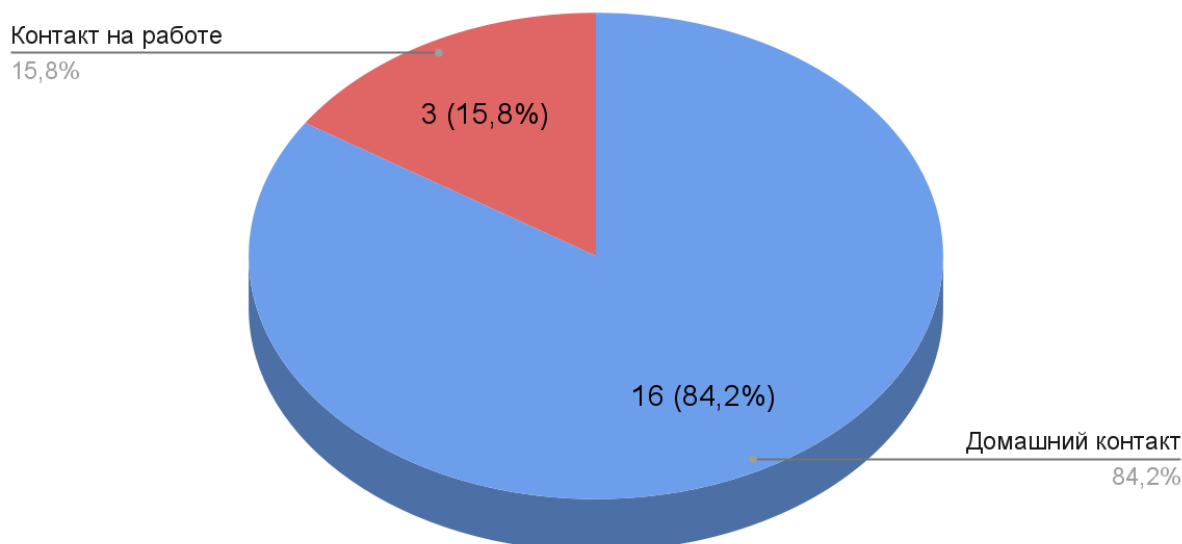


Рисунок 13 - Источник контактов с пациентами с подтвержденным диагнозом коронавирусной инфекции COVID-19

Рисунок демонстрирует что пациенты, которые за 2 недели перед заболеванием имели контакт с пациентами с лабораторно подтвержденным диагнозом новая коронавирусная инфекция COVID-19 чаще (84,2%) контактировали в домашней обстановке.

Пациенты исследуемой группы были осмотрены преимущественно в первые 6 месяцев 2021 года, когда население еще не было вакцинировано в полной мере. Этим можно объяснить низкое число вакцинированных пациентов.

42 пациента (37,5%) из исследуемой группы были хотя бы раз вакцинированы от новой коронавирусной инфекции COVID-19. 70 (62,5%) не были вакцинированы ни одной дозой (рисунок 14).

Из 104 пациентов группы сравнения, 37 (35,6%) были вакцинированы как минимум одной вакциной, 67 (64,4%) вакцинированы не были.

n = 216, P = 0.77, доверительный интервал = 29.1

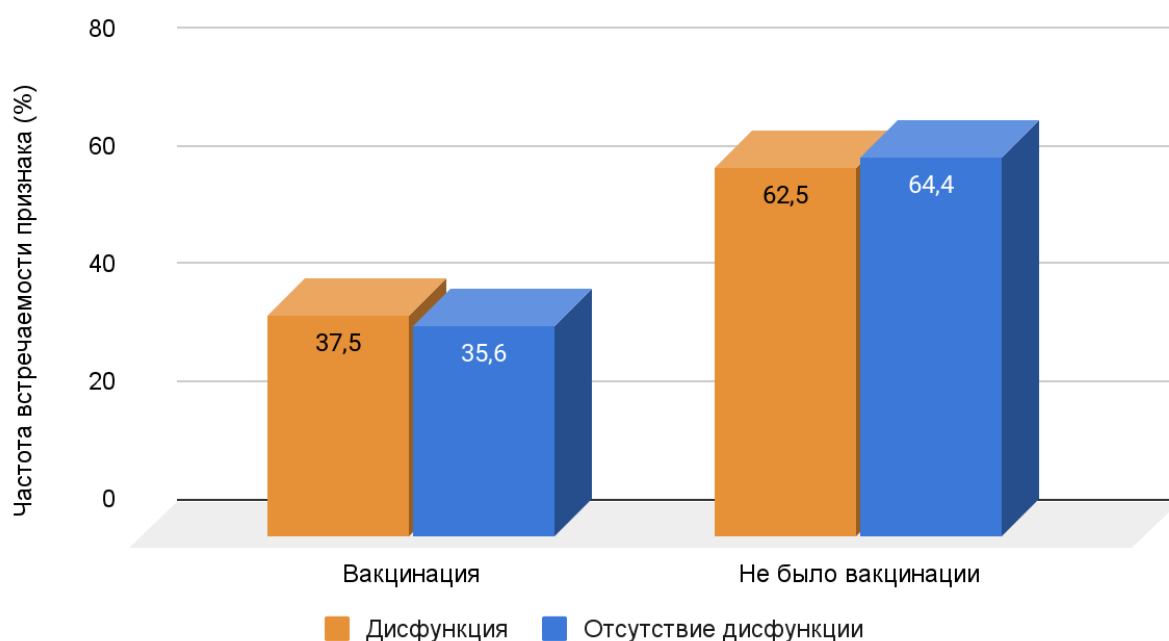


Рисунок 14 - Вакцинация у пациентов с обонятельной дисфункцией и пациентов с нормальным обонянием при коронавирусной инфекции COVID-19

Рисунок 16 демонстрирует что не было выявлено достоверной разницы в наличии вакцинации среди пациентов с обонятельной дисфункцией и пациентами с нормальным обонянием при коронавирусной инфекции COVID-19. Из 42 вакцинированных пациентов исследуемой группы, 40 были вакцинированы вакциной спутник V, 2 пациента вакцинированы вакциной ЭпиВакКорона. Из 37 вакцинированных пациентов группы сравнения, 36 были вакцинированы вакциной спутник V, 1 пациент вакцинирован вакциной ЭпиВакКорона.

Таким образом было установлено что пациенты с обонятельной дисфункцией при коронавирусной инфекции COVID-19 достоверно реже покидали места проживания за 2 недели до госпитализации (31,1% против 49%, P = 0.01) чем пациенты с нормальным обонянием и при этом достоверно чаще (17% против 3,8%, P < 0.001) за 2 недели до госпитализации контактировали с пациентами с подтвержденными случаями коронавирусной



инфекции COVID-19 чем пациенты с нормальным обонянием. Достоверной разницы в наличии вакцинации среди пациентов с обонятельной дисфункцией и пациентами с нормальным обонянием при коронавирусной инфекции COVID-19 выявлено не было.

11 пациентов (9,8%) из контрольной группы отметили у себя первые симптомы болезни в срок до 3 дней до госпитализации. 42 пациента (37,5%) заболели за 3-5 дней до госпитализации. У 54 пациентов (48,2%) проявились первые симптомы в срок 5-7 дней до госпитализации и лишь у 5 пациентов (4,5%) первые симптомы появились в срок 7-10 дней до госпитализации.

Пациенты с обонятельной дисфункцией чаще (48,2%) проводили на догоспитальном этапе от 5 до 7 суток.

Продолжительность амбулаторного этапа у пациентов с обонятельной дисфункцией и нормальным обонянием при коронавирусной инфекции COVID-19 проиллюстрировано на рисунке 15.

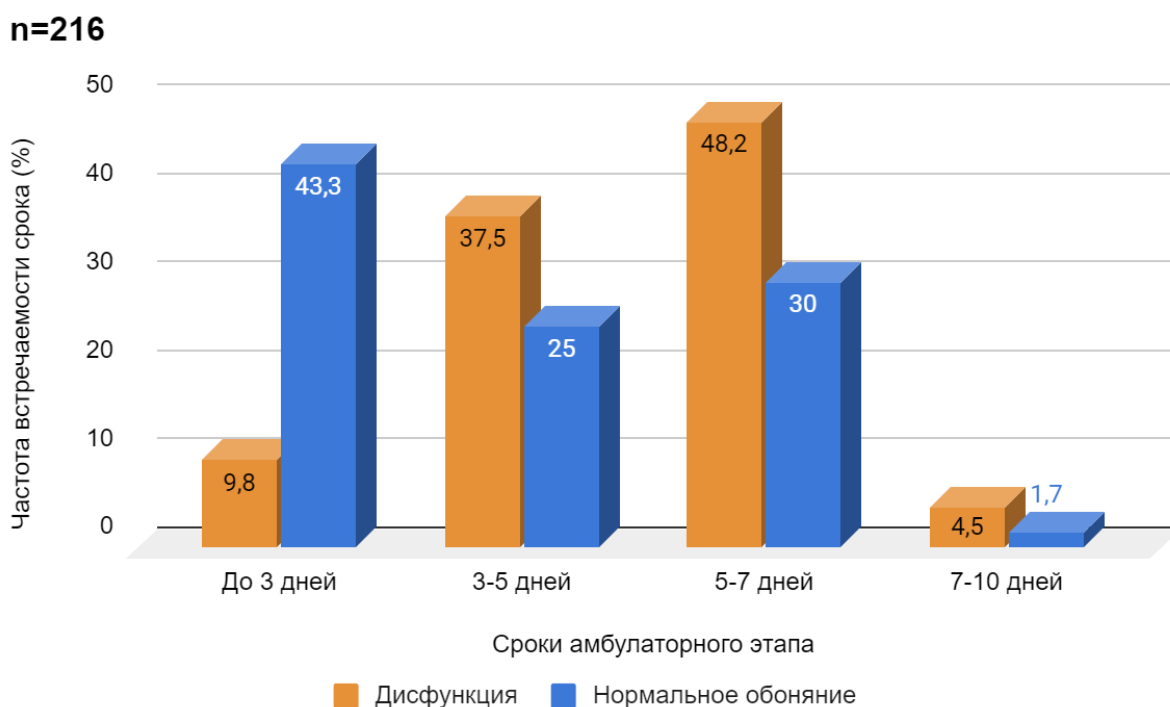


Рисунок 15 - Продолжительность амбулаторного этапа у пациентов с обонятельной дисфункцией и нормальным обонянием при коронавирусной инфекции COVID-19

Таким образом рисунок демонстрирует что пациенты с обонятельной дисфункцией чаще проводили на амбулаторном этапе от 5 до 7 дней (48,2%), а пациенты без обонятельной дисфункции до 3 дней (43,3%).

Сроки амбулаторного этапа лечения у пациентов с обонятельной дисфункцией и у пациентов с неизменённым обонянием при выделении двух групп продолжительность: до 5 дней и больше 5 дней показано на рисунке 16.

**n = 216, P < 0.001**

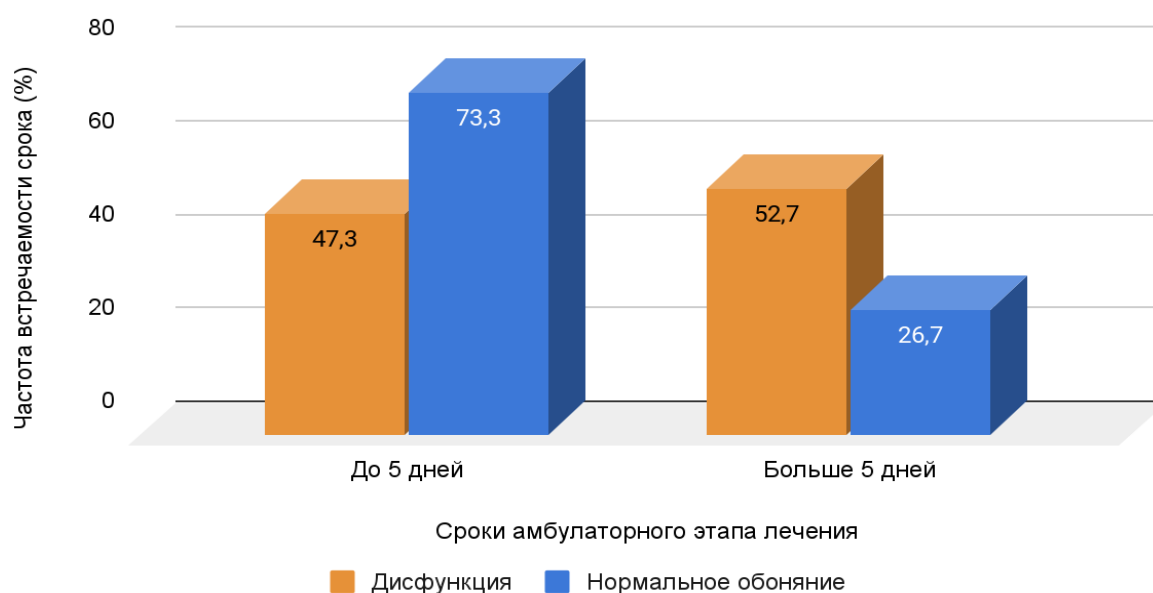


Рисунок 16 - Сравнение сроков амбулаторного этапа лечения у пациентов с обонятельной дисфункцией и нормальным обонянием при коронавирусной инфекции COVID-19

Таким образом рисунок иллюстрирует, что пациенты с обонятельной дисфункцией при коронавирусной инфекции COVID-19 достоверно чаще проводили на амбулаторном этапе больше 5 дней (47,3% против 73,3%, P < 0.001) чем пациенты с неизменённым обонянием.

В исследуемой группе 33 пациента (29,5%) были госпитализированы с легкой формой тяжести и 79 (70,5%) пациента с средней формой тяжести. Несмотря на то, что формально госпитализации подлежат только пациенты со средней или тяжелой формой тяжести и исходя из этого требования все пациенты при госпитализации оценены как пациенты со средней формой

тяжести, большинство пациентов могли бы быть отнесены к пациентам легкой формы тяжести.

Среди 104 пациентов группы сравнения, 3 (2,9%) пациента на догоспитальном этапе переносили болезнь в легкой форме, 96 (92,3%) в среднетяжелой и 5 (4,8%) была диагностирована тяжелая форма (рисунок 17).

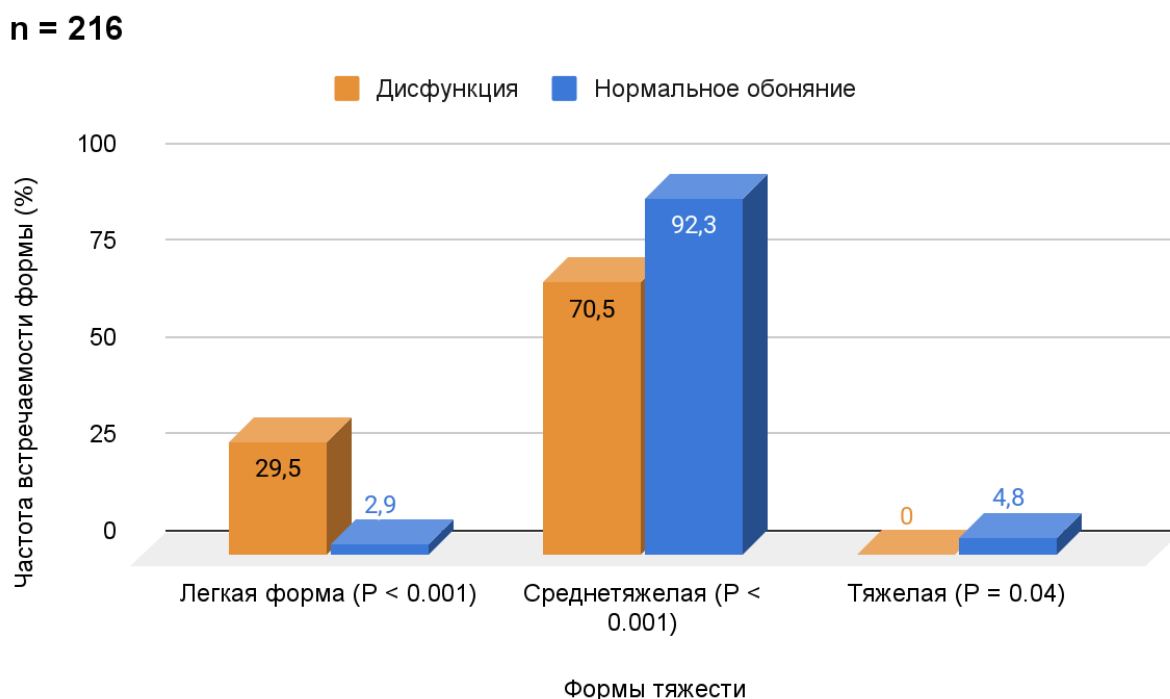


Рисунок 17 - Частота встречаемости форм тяжести коронавирусной инфекции COVID-19 на догоспитальном этапе у пациентов с обонятельной дисфункцией и нормальным обонянием.

Рисунок демонстрирует что у пациентов с обонятельной дисфункцией при новой коронавирусной инфекции COVID-19, на амбулаторном этапе достоверно чаще регистрировали легкую форму тяжести (29,5% против 2,9%,  $P < 0.001$ , достоверность 95%) чем у пациентов с неизменным обонянием.

Таким образом было установлено что пациенты с обонятельной дисфункцией при коронавирусной инфекции COVID-19 достоверно чаще проводили на амбулаторном этапе больше 5 дней (47,3% против 73,3%,  $P < 0.001$ ) чем пациенты с нормальным обонянием. У пациентов с обонятельной

дисфункцией на догоспитальном этапе достоверно чаще преобладала легкая форма тяжести (29,5% против 2,9%,  $P < 0.001$ , достоверность 95%) чем у пациентов контрольной группы. Тяжелая форма тяжести не была зарегистрирована у пациентов с обонятельной дисфункцией на догоспитальном этапе.

### **Клинические особенности коронавирусной инфекции COVID-19 с обонятельной дисфункцией в остром периоде болезни на госпитальном этапе**

Состояние 9 пациентов (8%) с обонятельной дисфункцией после госпитализации было оценено как лёгкая форма тяжести течения болезни. Состояние 103 пациентов (92%) было оценено как среднетяжелая форма течения болезни (рисунок 188).



**Рисунок 18 - Формы тяжести течения болезни у пациентов с обонятельной дисфункцией и нормальным обонянием при коронавирусной инфекции COVID-19**

Рисунок демонстрирует что у пациентов с обонятельной дисфункцией чаще (8%) диагностировали легкую форму течения болезни и достоверно реже (82% против 92%,  $P = 0.04$ ) среднетяжелую форму течения заболевания. Тяжелая форма течения инфекции у пациентов с обонятельной дисфункцией не отмечалась.

Частота встречаемости разных форм тяжести течения болезни среди пациентов с обонятельной дисфункцией и пациентов с неизменным обонянием при коронавирусной инфекции COVID-19 проиллюстрирована на рисунке 19.

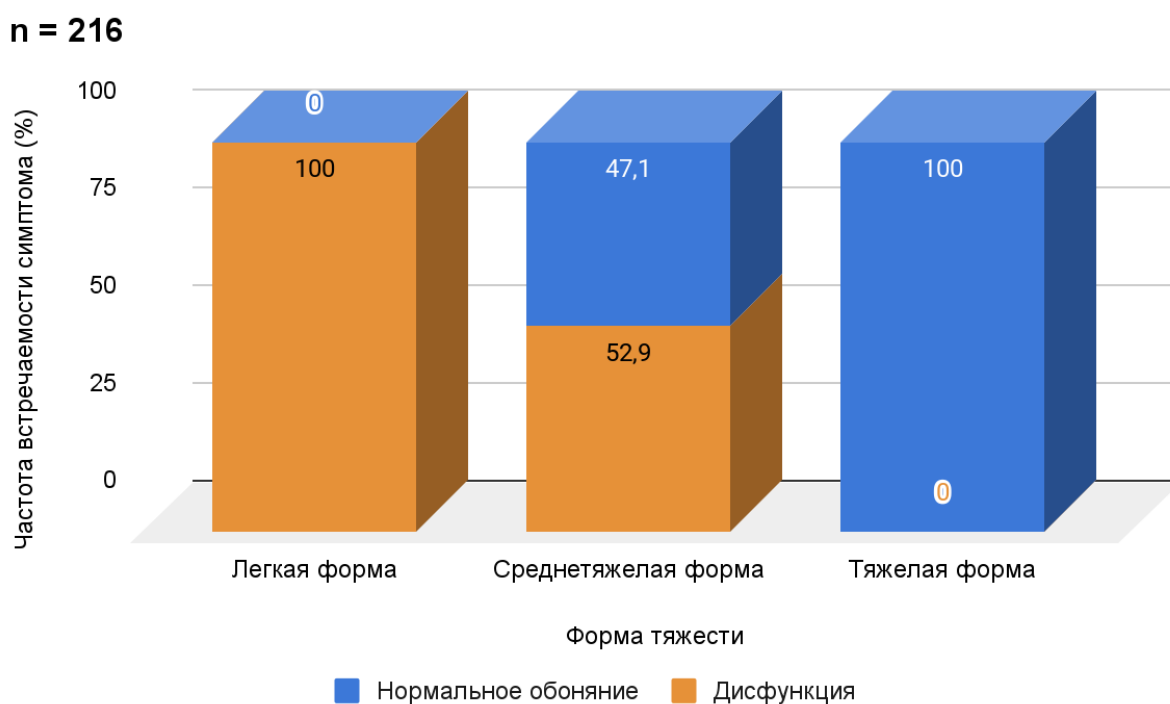


Рисунок 19 - Частота встречаемости обонятельной дисфункции в разных формах тяжести у пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19

Рисунок показывает при анализе форм тяжести всех госпитализированных пациентов, можно выявить преобладание (100%) в легкой форме тяжести пациентов с обонятельной дисфункцией. В среднетяжелой форме тяжести пациенты с обонятельной дисфункцией занимают 52,9% всех случаев, а пациенты с нормальным обонянием 47,1%. В

тяжелой форме тяжести абсолютное большинство (100%) занимают пациенты с нормальным обонянием.

Выраженность лихорадки у пациентов с обонятельной дисфункцией и пациентов с нормальным обонянием при коронавирусной инфекции COVID-19 проиллюстрирована на рисунке 20.

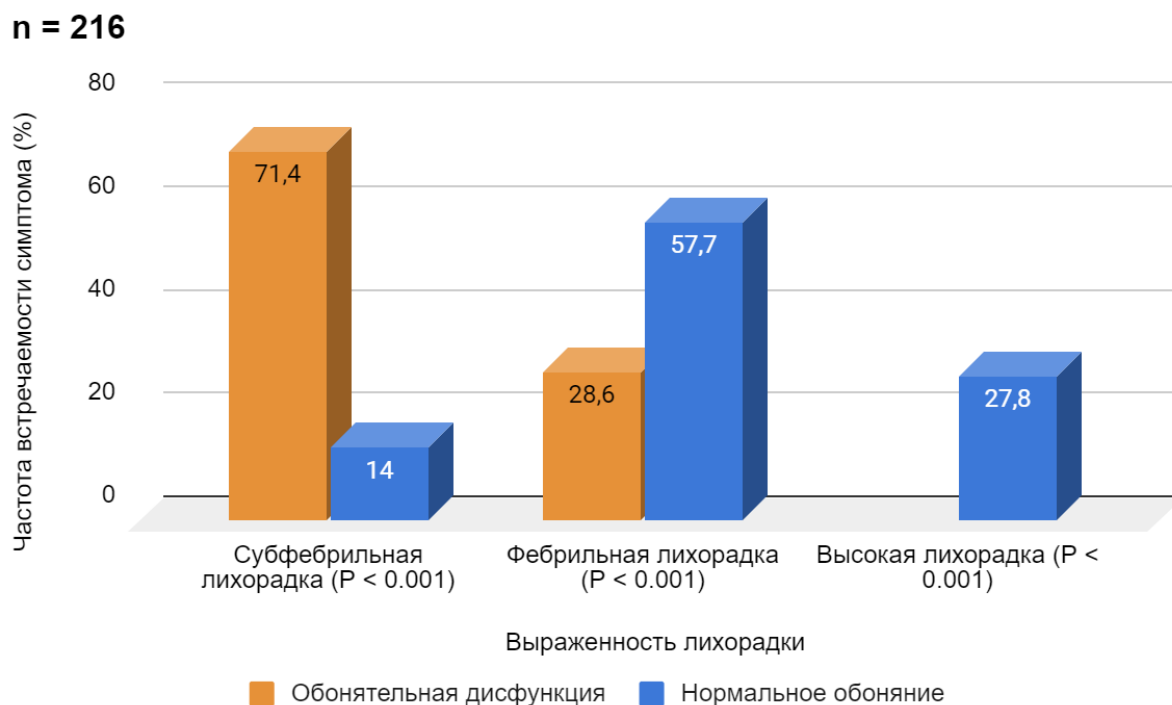


Рисунок 20 - Выраженность лихорадки у пациентов с обонятельной дисфункцией и пациентов с нормальным обонянием при коронавирусной инфекции COVID-19

Таким образом рисунок показывает что пациенты с обонятельной дисфункцией при коронавирусной инфекцией COVID-19 достоверно чаще (71,4% против 14%, P < 0.001, достоверность 95%) переносили заболевание с субфебрильной лихорадкой чем пациенты с нормальным обонянием. Они также достоверно реже (28,6% против 57,7%, P < 0.001, достоверность 95%) переносили заболевание с лихорадкой фебрильного типа. Не было зафиксировано случаев высокой лихорадки у пациентов с обонятельной дисфункцией.

При отсутствии у пациента симптомов обонятельной дисфункции шанс развития у пациентов лихорадки выше 38,1С в 14,8 раз выше (ДИ 7,49 - 29,39) чем у пациентов с обонятельной дисфункцией. (таблица 3).

Таблица 3. Риск развития лихорадки выше 38,1С у пациентов без обонятельной дисфункции в остром периоде коронавирусной инфекции COVID-19

	Фебрильная лихорадка есть	Фебрильной лихорадки нет	Всего
Дисфункции обоняния нет	89	15	104
Дисфункция обоняния есть	32	80	112
Всего	121	95	216
Отношение шансов (odds ratio — OR)	14,8		
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	29,39		
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	7,49		
Относительный риск (relative risk — RR)	3,0		
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	3,00		
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	3,00		

Выраженность кашля у пациентов с обонятельной дисфункцией и у пациентов с нормальным обонянием при коронавирусной инфекции COVID-19 проиллюстрирована на рисунке 21.

n = 216

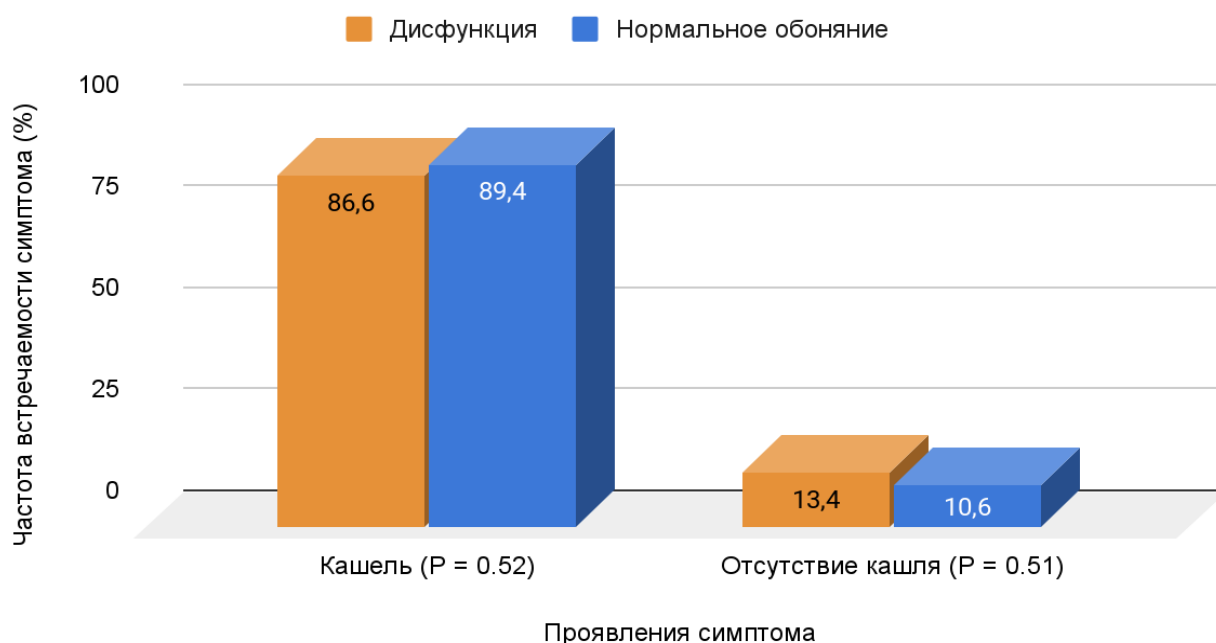


Рисунок 21 - Кашель у пациентов с обонятельной дисфункцией и у пациентов с нормальным обонянием при коронавирусной инфекции COVID-19

Таким образом рисунок показывает, что достоверных различий по наличию кашля между исследуемой и группой сравнения выявлено не было.

У 71 пациента (63,3%) исследуемой группы были признаки ринита. У 21 (36,7%) признаков ринита не было. У 29 пациентов (27,8%) группы сравнения были признаки ринита. У 75 (72,2%) признаков ринита не было (рисунок 22).



n = 216

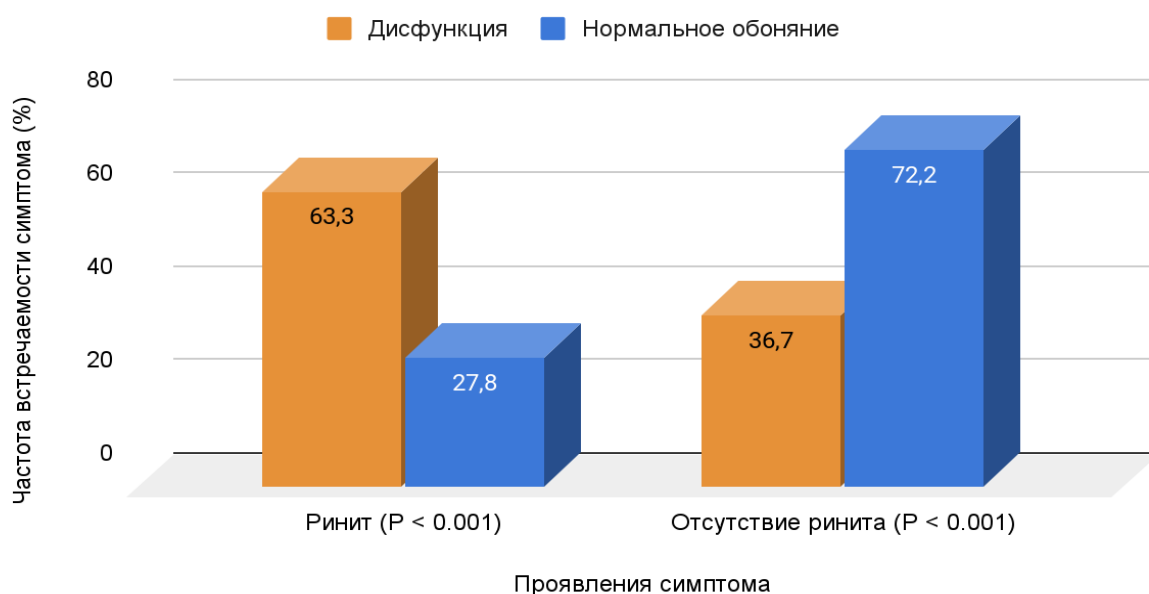


Рисунок 22 - Признаки ринита у пациентов с обонятельной дисфункцией и у пациентов с нормальным обонянием при коронавирусной инфекции COVID-19

Рисунок демонстрирует что пациенты с обонятельной дисфункцией при коронавирусной инфекции COVID-19 достоверно чаще (63,3% против 27,8% , P < 0.001) имели симптомы ринита чем пациенты с неизменным обонянием.

При наличии обонятельной дисфункции у пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19 риск развития ринита в 4,3 раза выше (ДИ 2,41 - 7,57) чем у пациентов с нормальным обонянием (таблица 4).

Таблица 4. Риск развития ринита у пациентов с обонятельной дисфункцией в остром периоде коронавирусной инфекции COVID-19

Воздействие	Ринит есть	Ринита нет	Итого
Дисфункции обоняния есть	71	41	112
Дисфункция обоняния нет	30	74	104
Итого	101	115	216
Отношение шансов (odds ratio — OR)	4,3		
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	7,57		
Нижняя граница 95% ДИ	2,41		

(CI)	
Относительный риск (relative risk — RR)	2,2
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	3,07
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	2,20

Поражение легких у пациентов с обонятельной дисфункцией при коронавирусной инфекции COVID-19 и у пациентов с нормальным обонянием проиллюстрировано на рисунке 23.

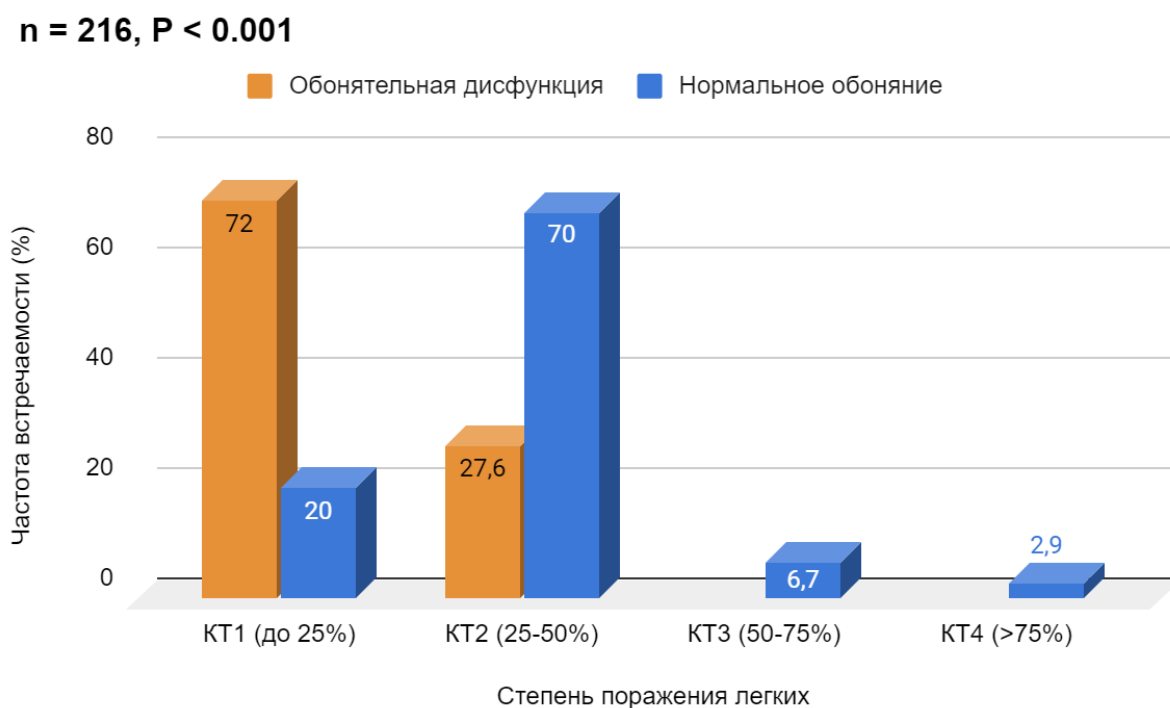


Рисунок 23 - Поражение легких у пациентов с обонятельной дисфункцией при коронавирусной инфекции COVID-19 и у пациентов с нормальным обонянием

Рисунок иллюстрирует что пациенты с обонятельной дисфункцией при коронавирусной инфекции COVID-19 достоверно чаще (72% против 20%,  $P < 0.001$ ) переносили заболевание с поражением легких до 25% чем пациенты с нормальным обонянием.

У пациентов с нормальным обонянием в остром периоде коронавирусной инфекции COVID-19 шанс поражения легких больше 25% (КТ 2 и больше в 10,3 раз выше, чем у пациентов с обонятельной дисфункцией (ДИ 5,48 - 19,45) (таблица 5).

Таблица 5. Риск развития поражения легких больше 25% (выше КТ2) у пациентов с нормальным обонянием в остром периоде COVID-19.

	Поражение легких больше 25% есть	Поражение легких больше 25% нет	Итого
Дисфункции обоняния есть	83	21	104
Дисфункция обоняния нет	31	81	112
Итого	114	102	216
Отношение шансов (odds ratio — OR)	10,3		
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	19,45		
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	5,48		
Относительный риск (relative risk — RR)	2,9		
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	3,95		
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	2,88		

**Потребность в госпитализации и оксигенотерапии, пациентов с единственным симптомом острого периода коронавирусной инфекции COVID-19 - обонятельной дисфункцией**

У пациентов с обонятельной дисфункцией, которая являлась единственным симптомом острого периода коронавирусной инфекции COVID-19 в 4,2% случаев потребовалась госпитализация (рисунок 24).

n = 24 086, P = 0.04, доверительный интервал = 1.6

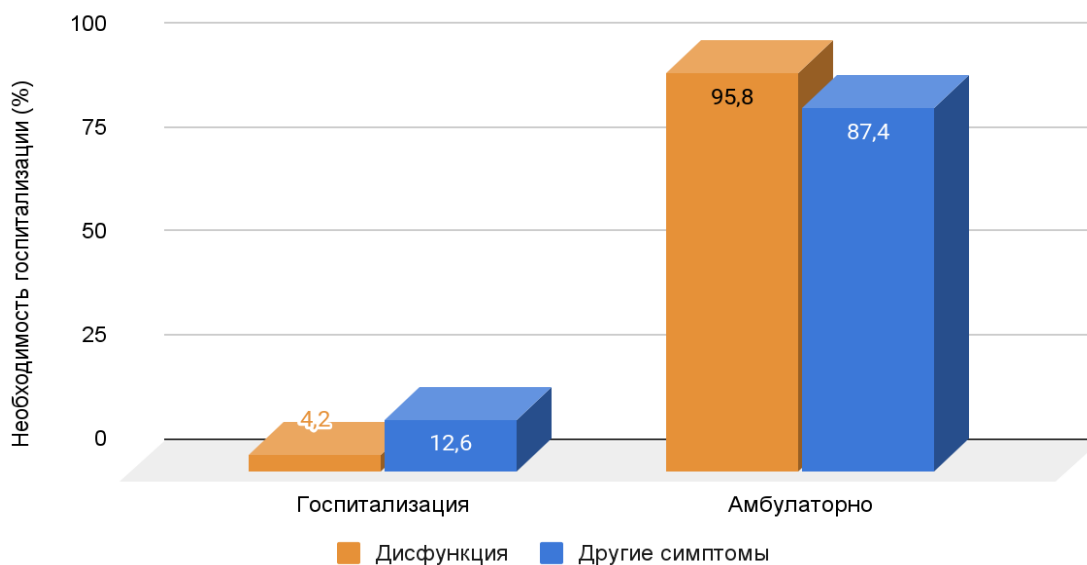


Рисунок 24 - Необходимость госпитализации среди пациентов с обонятельной дисфункцией как единственным симптомом острого периода и пациентами с другими симптомами коронавирусной инфекции COVID-19

Рисунок иллюстрирует что пациентам с обонятельной дисфункцией, которая являлась единственным симптомом острого периода коронавирусной COVID-19 достоверно реже (4,2% против 12,6, P = 0.04) требовалась госпитализация чем пациентам с другими симптомами острого периода.

Из 40 госпитализированных пациентов, с единственным симптомом острого периода коронавирусной инфекции COVID-19 - обонятельной дисфункцией, 1 пациенту (2,5%) потребовалась оксигенотерапия как компонент лечения (рисунок 25).

n = 24 086, P < 0.001, доверительный интервал = 0.4

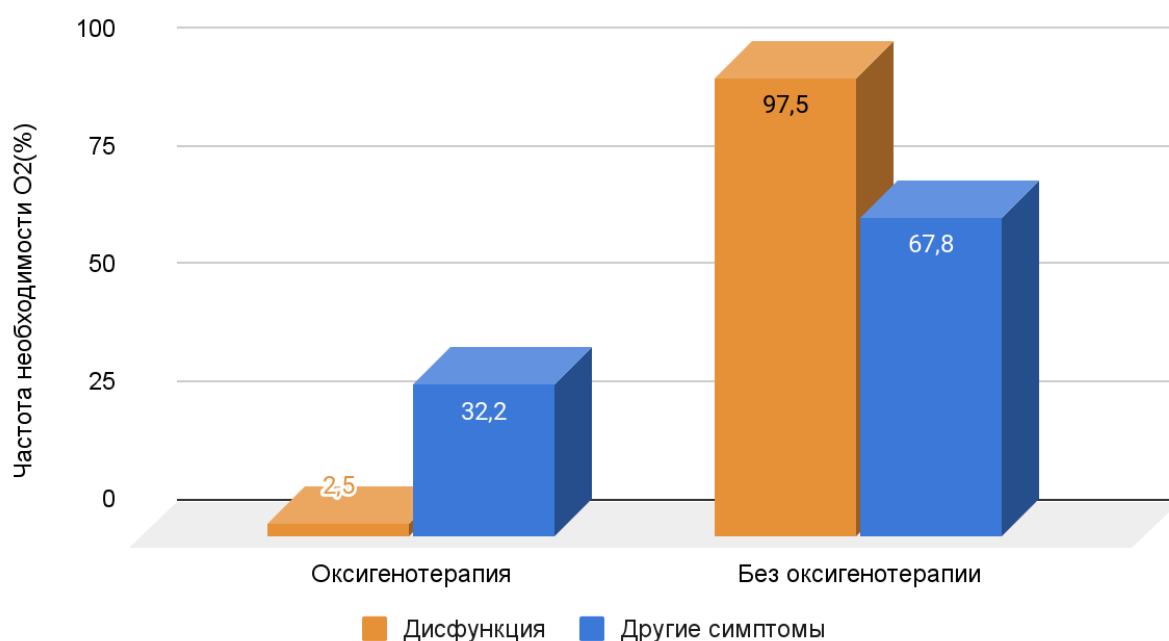


Рисунок 25 - Необходимость оксигенотерапии среди пациентов с обонятельной дисфункцией (единственный симптом) и пациентами с другими симптомами коронавирусной инфекции COVID-19

Рисунок иллюстрирует что пациентам с обонятельной дисфункцией, которая являлась единственным симптомом острого периода коронавирусной инфекции COVID-19 достоверно реже ( $P < 0.001$ , достоверность 95%) требовалась оксигенотерапия как компонент интенсивной терапии в рамках госпитализации чем пациентами с другими симптомами острого периода.

У пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19, которая протекала только с обонятельной дисфункцией не отмечалось лихорадочной реакции, кашля и признаков ринита.

Единственным симптомом острого периода было нарушения обонятельной функции, которое наблюдалось в одной из форм обонятельной дисфункции: anosмии, гипосмии, паросмии, фантосмия.

Критериями диагностики клинической формы коронавирусной инфекции COVID-19 с изолированным поражением обонятельной функции являются наличие лабораторно подтвержденного инфицирования SARS-CoV-

2, наличие одного из видов обонятельной дисфункции и одновременное отсутствие других клинических проявлений (лихорадочная реакция, кашель, ринит, поражение легких).

### **3.3. Лабораторные особенности коронавирусной инфекции COVID-19 с обонятельной дисфункцией в остром периоде болезни на госпитальном этапе**

Пациенты исследуемой и контрольной группы были оценены по максимальному диагностированному уровню С реактивного белка и разделены на 6 групп в зависимости от показателя СРБ.

У 13 пациентов (11,6%) с обонятельной дисфункцией при коронавирусной инфекции COVID-19 уровень СРБ был в норме и не превышал концентрации 5 мг/л. У 63 пациентов (56,2%) уровень СРБ был от 5 до 10 мг/л. У 35 пациентов (31,2%) уровень СРБ держался на уровне от 10 до 20 мг/л. У 1 пациента (0,9%) уровень СРБ был в диапазоне от 20 до 50 мг/л.

У 2 пациентов (1,9%) группы сравнения уровень СРБ был в норме и не превышал концентрации 5 мг/л. У 31 пациента (29,8%) уровень СРБ был от 5 до 10 мг/л. У 20 пациентов (19,2%) уровень СРБ держался на уровне от 10 до 20 мг/л. У 44 пациентов (42,3%) уровень СРБ был в диапазоне от 20 до 50 мг/л. У 5 пациентов (4,8%) уровень СРБ был в диапазоне от 50 до 100 мг/л. И 2 пациентов (1,9%) контрольной группы уровень СРБ превышал 100 мг/л.

У пациентов исследуемой группы уровень СРБ до 5 мг/л диагностировался достоверно чаще ( $P < 0.001$ , достоверность 95%) чем у пациентов контрольной группы. Также у пациентов исследуемой группы уровень СРБ от 5 до 10 мг/л диагностировался достоверно чаще ( $P < 0.001$ , достоверность 95%) чем у пациентов контрольной группы. И уровень СРБ от 10 до 20 мг/л также у пациентов исследуемой группы диагностировался достоверно чаще чем у пациентов контрольной группы.

У пациентов с обонятельной дисфункцией не диагностировался уровень СРБ выше 50 мг/л.

Не было достоверной разницы в количестве пациентов с диагностированным уровнем СРБ выше 100 (P = 0.14, достоверность 95%) в обеих группах.

Стратификация уровня СРБ у пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19 и нормальным обонянием и пациентов малосимптомной формы коронавирусной инфекции COVID-19 с обонятельной дисфункцией проиллюстрирована на рисунке 26.

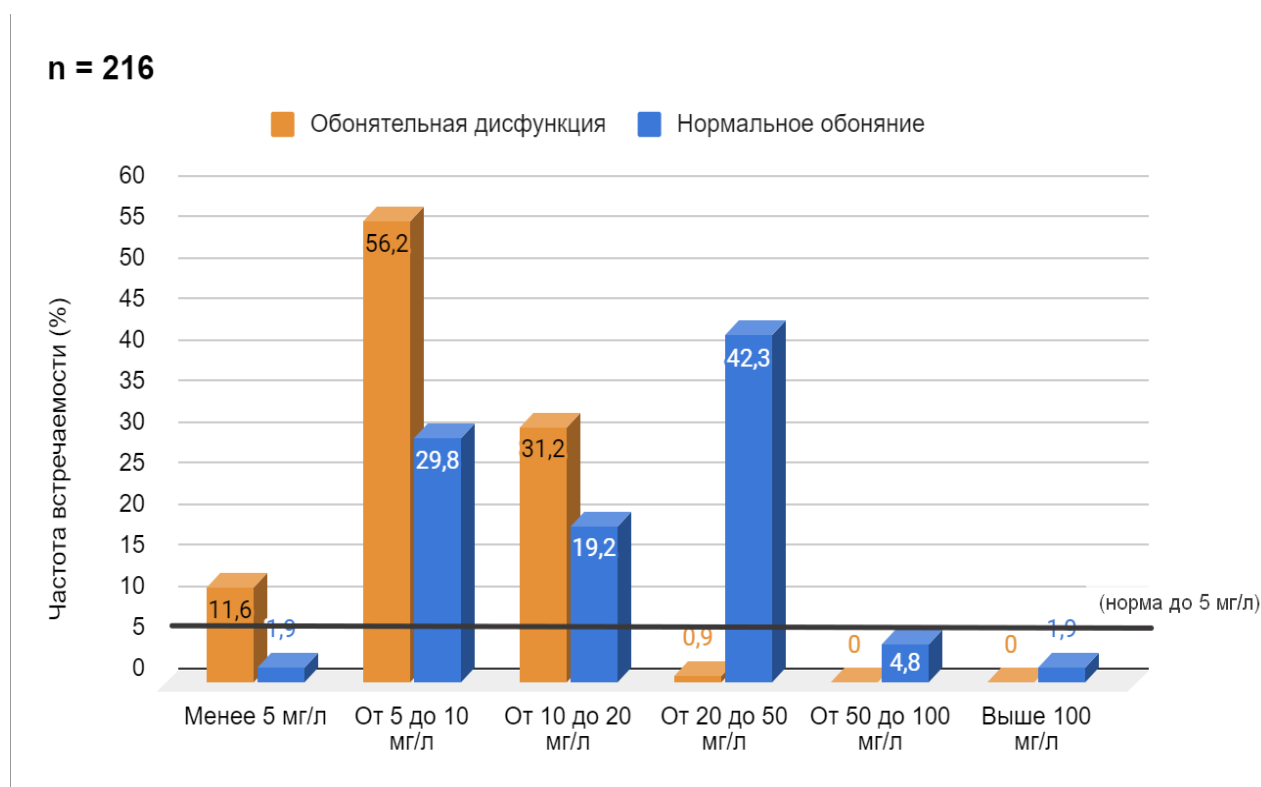


Рисунок 26 - Стратифицированный уровень С реактивного белка у пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19 в сравниваемых группах

Рисунок демонстрирует что максимально диагностируемый уровень С реактивного белка у пациентов с обонятельной дисфункцией при коронавирусной инфекции COVID-19 в 56,2% был в диапазоне от 5 до 10 мг/л, тогда как у пациентов с неизменным обонянием в 42,3% он был от 20 до 50 мг/л.

Выделение двух групп максимально диагностируемого уровня С-реактивного белка: до 10 мг/л и выше 10 мг/л у пациентов с обонятельной дисфункцией и пациентов с неизменным обонянием при коронавирусной инфекции COVID-19 продемонстрировано на рисунке 27.

n = 216

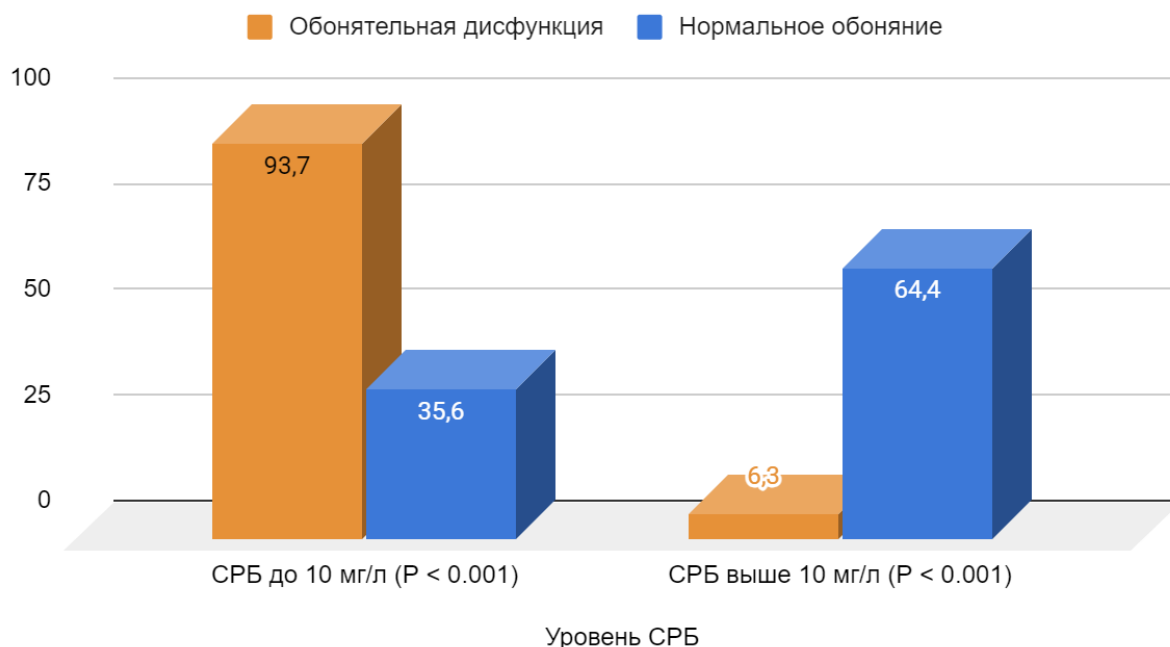


Рисунок 27 - Уровень С реактивного белка у пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19 и нормальным обонянием и пациентов с обонятельной дисфункцией при коронавирусной инфекции COVID-19

Рисунок демонстрирует что у пациентов с обонятельной дисфункцией достоверно чаще (93,7% против 35,6%, P < 0.001, достоверность 95%) максимальный уровень С реактивного белка диагностировался в пределах до 10 мг/л чем у пациентов с неизменным обонянием.

По результатам лабораторной диагностики (не менее 3 раз за период госпитализации) у пациентов исследуемой и контрольной группы также был оценен уровень скорость оседания эритроцитов (СОЭ), один из важных маркеров воспаления.

Проводилась минимум трехкратная оценка показателя СОЭ: при госпитализации, через 3 суток после госпитализации и при выписке из



стационара. Были рассчитаны средние показатели для каждого из периодов для исследуемой группы и группы сравнения. Средний уровень СОЭ у пациентов с обонятельной дисфункцией и у пациентов с нормальным обонянием при коронавирусной инфекции COVID-19 при госпитализации, через 3 суток после госпитализации и на момент выписки проиллюстрирован на рисунке 28.

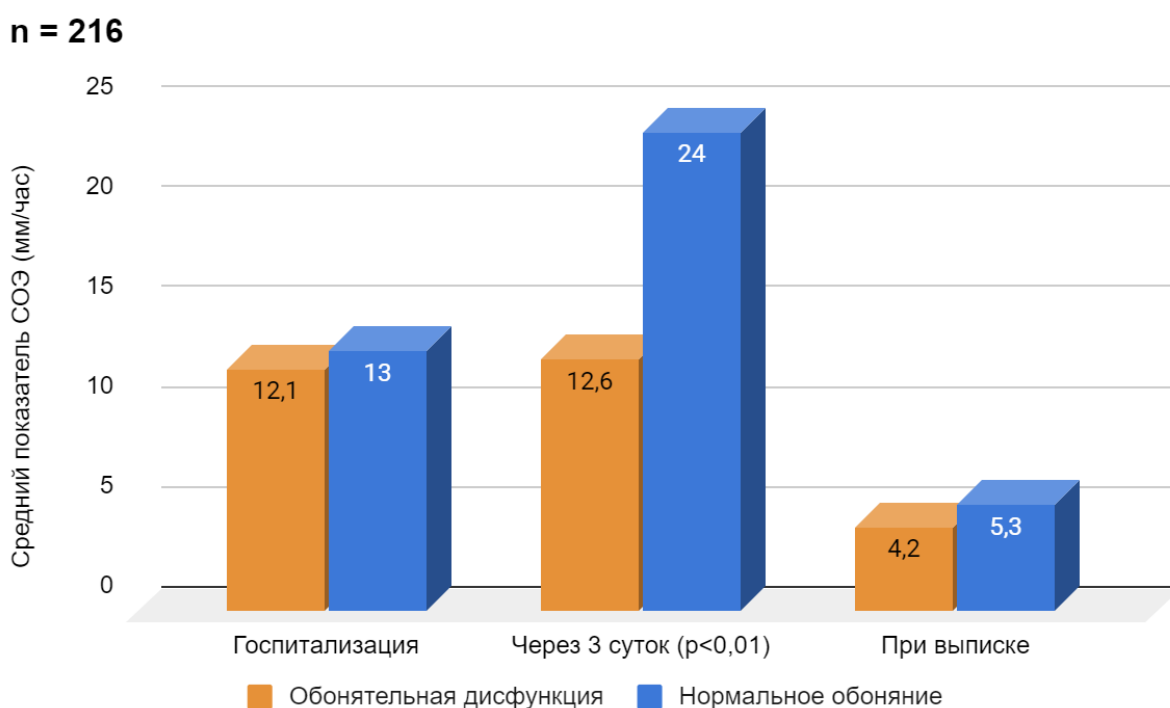


Рисунок 28 - Средний уровень СОЭ у пациентов с обонятельной дисфункцией и у пациентов с нормальным обонянием при коронавирусной инфекции COVID-19 при госпитализации, через 3 суток после госпитализации и на момент выписки

Рисунок иллюстрирует что средний уровень СОЭ в период разгара у пациентов с обонятельной дисфункцией при коронавирусной инфекции COVID-19 достоверно ниже (12,6 мм/ч против 24 мм/ч, p<0,01) чем у пациентов с нормальным обонянием.

По результатам лабораторной диагностики (в норме не менее 3 раз за период госпитализации) у пациентов исследуемой и контрольной группы

также был оценен абсолютный уровень нейтрофилов и лимфоцитов в лейкоцитарной формуле, а также рассчитано отношение нейтрофилов к лимфоцитам, показатель, который может являться фактором риска развития тяжелых форм болезни.

Проводилась минимум трехкратная оценка показателей: при госпитализации, через 3 суток после госпитализации и при выписке из стационара. Были рассчитаны средние показатели для каждого из периодов для исследуемой группы и группы сравнения (рисунок 29).

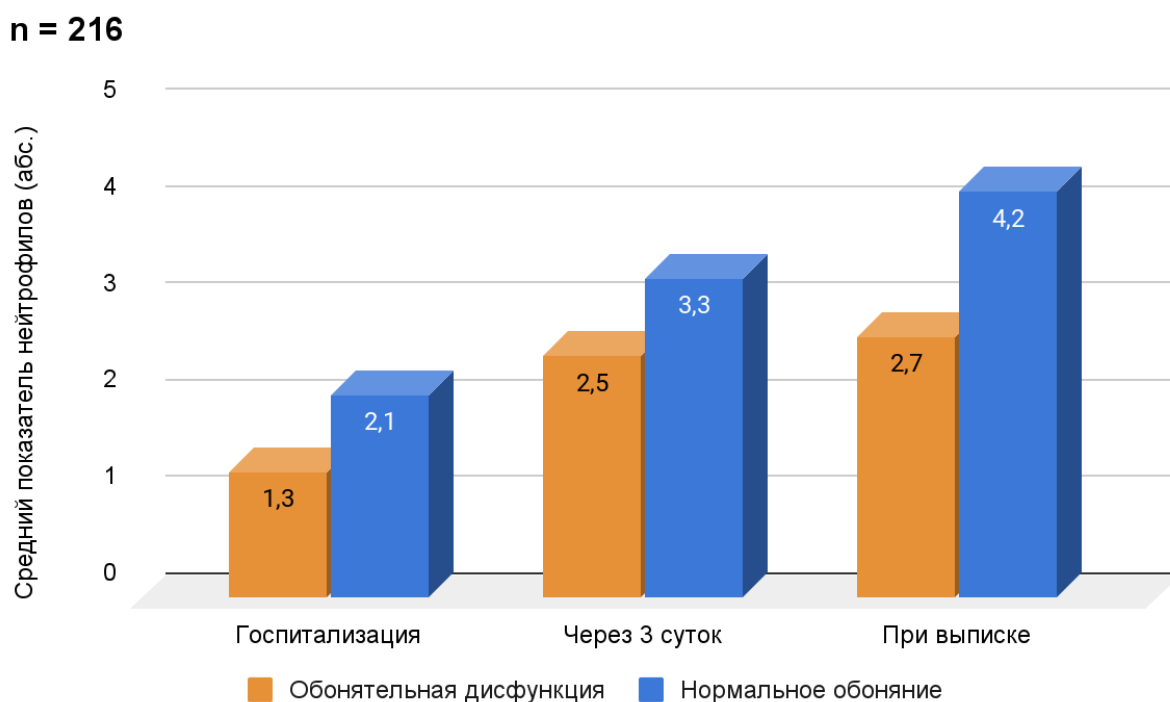


Рисунок 29 - Средний показатель абсолютного числа нейтрофилов у пациентов с обонятельной дисфункцией и у пациентов с нормальным обонянием при коронавирусной инфекции COVID-19 при госпитализации, через 3 суток после госпитализации и на момент выписки

На рисунке видно, что у пациентов с обонятельной дисфункцией при коронавирусной инфекции COVID-19 абсолютный уровень нейтрофилов был ниже (1,3 против 2,1) чем у пациентов с нормальным обонянием. Через трое суток после госпитализации средний абсолютный уровень нейтрофилов у пациентов с обонятельной дисфункцией был выше (3,3 против 2,5%) чем у

пациентов с нормальным обонянием. При выписке средний абсолютный уровень нейтрофилов у пациентов с обонятельной дисфункцией был ниже (2,7 против 4,2) чем у пациентов с нормальным обонянием.

Пациенты также были оценены по абсолютному уровню лимфоцитов (рисунок 30).

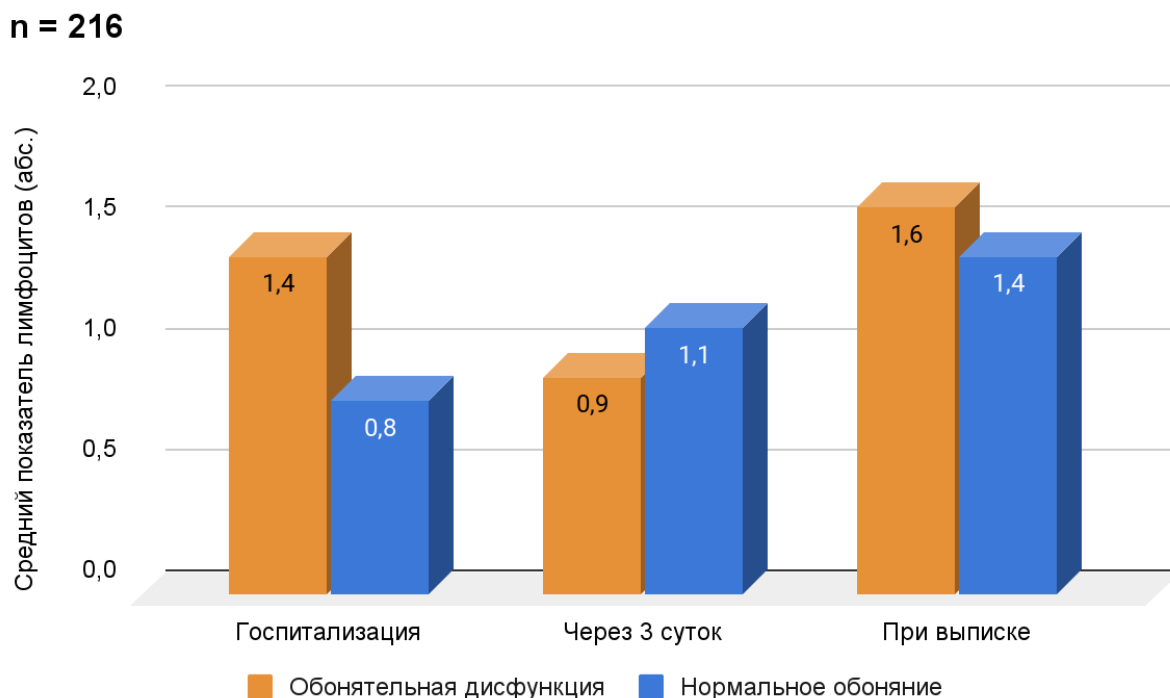


Рисунок 30 - Средний показатель абсолютного числа лимфоцитов у пациентов с обонятельной дисфункцией и у пациентов с нормальным обонянием при коронавирусной инфекции COVID-19 при госпитализации, через 3 суток после госпитализации и на момент выписки

Рисунок демонстрирует что у пациентов с обонятельной дисфункцией средний абсолютный уровень лимфоцитов на момент госпитализации был выше (1,4 против 0,8) чем у пациентов с нормальным обонянием. Через 3 суток после госпитализации средний абсолютный уровень лимфоцитов у пациентов с обонятельной дисфункцией был ниже (0,9 против 1,1) чем у пациентов с нормальным обонянием. При выписке из стационара средний абсолютный уровень лимфоцитов у пациентов с обонятельной дисфункцией был выше (1,6 против 1,4) чем у пациентов с нормальным обонянием.

Пациентам контрольной группы и группы сравнения также был рассчитан индекс N/L (отношение абсолютного числа нейтрофилов в лейкоцитарной формуле к абсолютному числу лимфоцитов). Индекс N/L у пациентов с обонятельной дисфункцией и у пациентов с нормальным обонянием при коронавирусной инфекции COVID-19 при госпитализации, через 3 суток после госпитализации и на момент выписки представлен на рисунке 31.

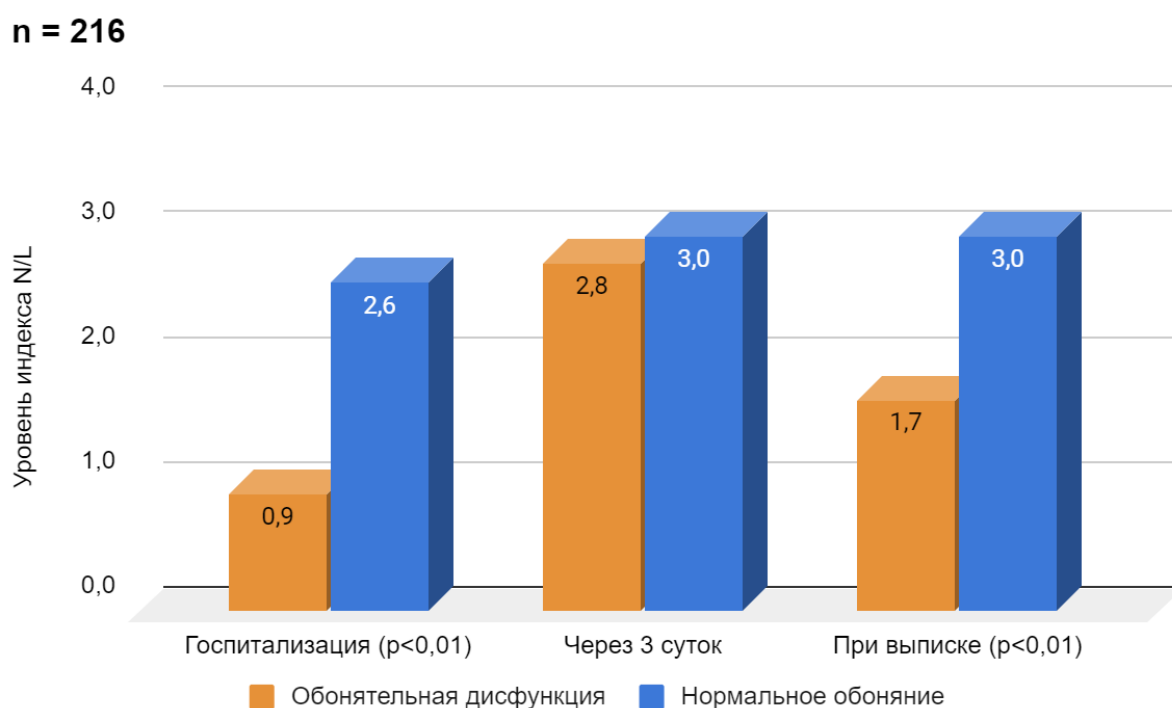


Рисунок 31 - Уровень индекса N/L у пациентов с обонятельной дисфункцией и у пациентов с нормальным обонянием при коронавирусной инфекции COVID-19 при госпитализации, через 3 суток после госпитализации и на момент выписки

Рисунок демонстрирует что отношение индекса N/L в момент госпитализации (0,9 против 2,6) и при выписке (1,7 против 3,0) достоверно ниже (p<0,01) у пациентов с обонятельной дисфункцией чем у пациентов с нормальным обонянием. Индекс N/L через 3 суток после госпитализации у пациентов с обонятельной дисфункцией и у пациентов с нормальным обонянием не имеет достоверных различий. Скорее всего это обусловлено

началом госпитального этапа лечения, в том числе и применения биологической таргетной терапии.

Были изучены сроки вирусывыделения у пациентов с обонятельной дисфункцией и пациентов контрольной группы. Срок вирусывыделения был рассчитан как разница между последним положительным ПЦР исследованием с выделением SARS-CoV-2 и первым появлением симптомов.

Оценив наиболее распространенные временные промежутки вирусывыделения была разработана временная градация для оценки длительности вирусывыделения: до 5 дней, от 5 до 7 дней, от 7 до 10 дней, от 10 до 14 дней, от 14 до 21 дня, больше 21 дня (рисунок 32).

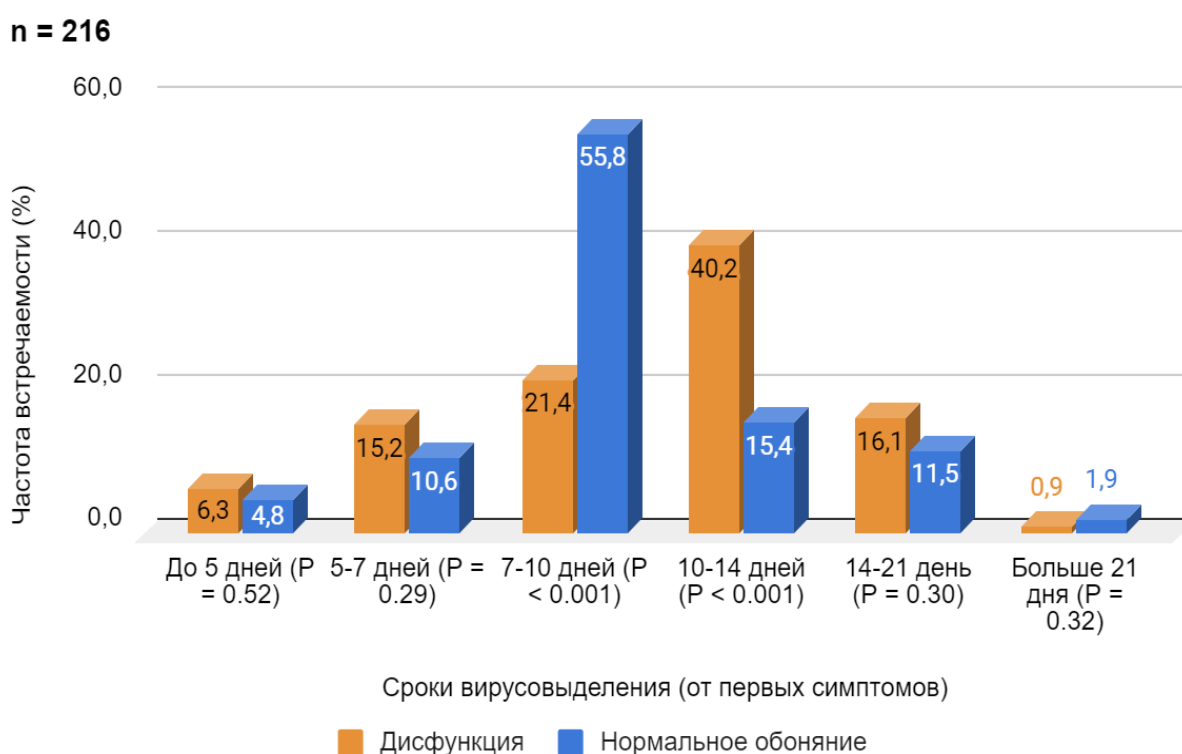


Рисунок 32 - Сроки вирусывыделения (от первых симптомов заболевания до последнего положительного ПЦР теста) у пациентов с обонятельной дисфункцией и пациентов с нормальным обонянием при коронавирусной инфекции COVID-19

Рисунок демонстрирует что пациенты с обонятельной дисфункцией при новой коронавирусной инфекции COVID-19 чаще сохраняли

вирусовыделение на срок от 10 до 14 дней (40,2% случаев), а пациенты с неизменным обонянием на срок от 7 до 10 дней (55,8% случаев).

Выделение двух групп сроков вирусовыделения у пациентов с обонятельной дисфункцией и у пациентов с неизменным обонянием: до 10 дней и более 10 дней проиллюстрировано на рисунке 33.

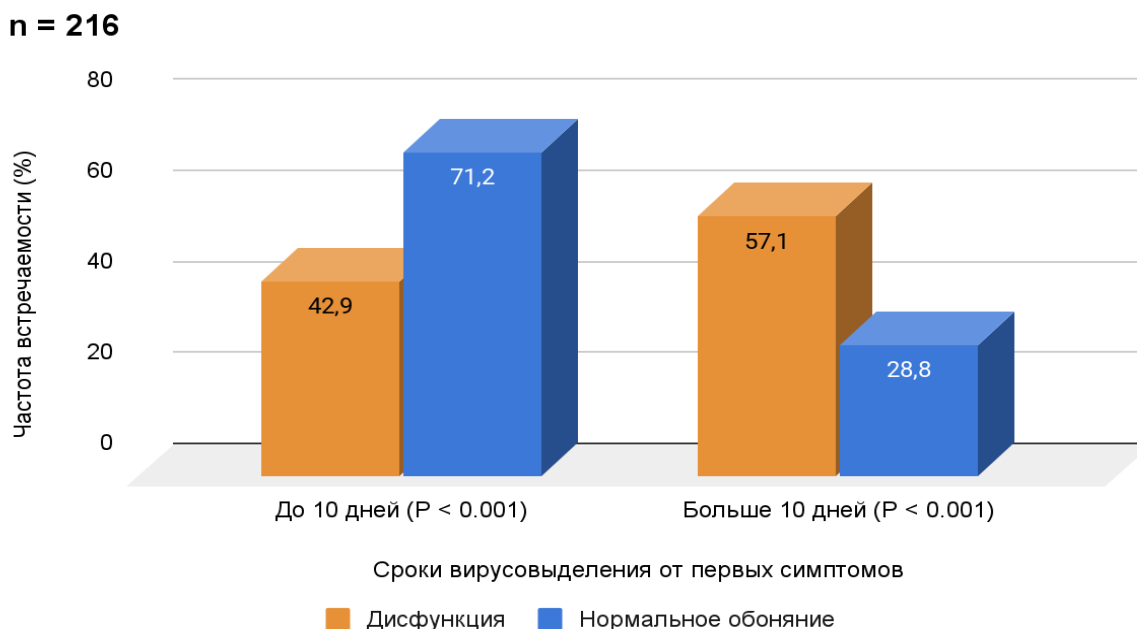


Рисунок 33 - Сравнение сроков вирусовыделения (от первых симптомов заболевания до последнего положительного ПЦР теста) у пациентов с обонятельной дисфункцией и пациентов с нормальным обонянием при коронавирусной инфекции COVID-19

Рисунок показывает что пациенты с обонятельной дисфункцией при коронавирусной инфекции COVID-19 достоверно чаще (57,1% против 28,8%,  $P < 0.001$ ) сохраняли вирусовыделения (от появления первых симптомов) на срок более 10 дней чем пациенты с нормальным обонянием.

У пациентов с обонятельной дисфункцией при коронавирусной инфекции COVID-19 риск сохранения вирусовыделения более 10 дней (от первых симптомов) выше в 3,3 раза (ДИ 1,87 - 5,79) чем у пациентов с нормальным обонянием (таблица 6).

Таблица 6. Риск сохранения вирусывыделения на срок более 10 дней у пациентов с обонятельной дисфункцией в остром периоде коронавирусной инфекции COVID-19

	Риск сохранения вирусывыделения на срок более 10 дней есть	Риск сохранения вирусывыделения на срок более 10 дней нет	Итого
Дисфункции обоняния есть	64	48	112
Дисфункция обоняния нет	30	74	104
Итого	94	122	216
Отношение шансов (odds ratio — OR)	3,3		
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	5,79		
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	1,87		0,00669 642857 1
Относительный риск (relative risk — RR)	2,0		0,02371 794872
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	2,79		
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	1,98		

Таким образом в ходе исследования было установлено, что обонятельная дисфункция может являться единственным симптомом (до 4%) острого периода коронавирусной инфекции COVID-19 или входить в комплекс симптомов острого периода (79,3%). Частота встречаемости обонятельной дисфункции как единственного симптома острого периода коронавирусной инфекции COVID-19 была самой высокой в августе 2020 (7,8% от всех случаев), во время преимущественного распространения в РФ VOC Alpha среди всех циркулирующих штаммов. По мере увеличения

репродуктивного числа (от VOC Alpha к Voc Omicron через Voc Delta) распространенность форм с единственным симптомом - обонятельной дисфункцией снижалась и достигла 1% среди всех форм в феврале-марте 2022 года (доминирование VOC Omicron среди всех циркулирующих штаммов). Частота встречаемости обонятельной дисфункции как единственного симптома острого периода коронавирусной инфекции COVID-19 обратно пропорциональна базовому репродуктивному числу SARS-CoV-2. Нет достоверной разницы ( $P = 0.59$ ) частоты встречаемости обонятельной дисфункции как единственного симптома острого периода коронавирусной инфекции COVID-19 среди пациентов мужского и женского пола. Пол, скорее всего, не влияет на клинические проявления коронавирусной инфекции, по крайней мере на развитие обонятельной дисфункции. Наиболее распространенный возраст у пациентов с обонятельной дисфункцией - молодой (60,3% от всех случаев). Также в этой возрастной группе (25-44 лет) самая высокая частота встречаемости обонятельной дисфункции как единственного симптома острого периода коронавирусной инфекции COVID-19 (5,5%). Частота встречаемости обонятельной дисфункции как единственного симптом острого периода коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов до 44 лет достоверно выше (5,5%,  $P < 0.001$ , достоверность 95%) чем у пациентов возрастом старше 44 лет (1,6%). Пациентам с обонятельной дисфункцией, которая была единственным симптомом острого периода коронавирусной инфекции COVID-19 достоверно реже (4,2% против 12,6,  $P = 0.04$ ) требовалась госпитализация чем пациентам с другими симптомами острого периода. Также таким пациентам достоверно реже (2,5% против 32,3%,  $P < 0.001$ , достоверность 95%) требовалась оксигенотерапия как компонент интенсивной терапии в рамках госпитализации чем пациентами с другими симптомами острого периода.

Были сформулированы критерии диагностики клинической формы коронавирусной инфекции COVID-19 с изолированным поражением



обонятельной функции: наличие лабораторно подтвержденного инфицирования SARS-CoV-2, наличие одного из видов обонятельной дисфункции и одновременное отсутствие других клинических проявлений (лихорадочная реакция, кашель, ринит, поражение легких). Было предложено выделение отдельной формы коронавирусной инфекции COVID-19 – малосимптомная форма коронавирусной инфекции с обонятельной дисфункцией

Пациенты с обонятельной дисфункцией (в числе прочих симптомов) при коронавирусной инфекции COVID-19 достоверно реже покидали места проживания за 2 недели до госпитализации (31,1% против 49%,  $P = 0.01$ ) чем пациенты с нормальным обонянием и при этом достоверно чаще (17% против 3,8%,  $P < 0.001$ ) за 2 недели до госпитализации контактировали с пациентами с подтвержденными случаями коронавирусной инфекции COVID-19 чем пациенты с нормальным обонянием. Достоверной разницы в наличии вакцинации среди пациентов с обонятельной дисфункцией и пациентами с нормальным обонянием при коронавирусной инфекции COVID-19 выявлено не было. Пациенты с обонятельной дисфункцией при коронавирусной инфекции COVID-19 достоверно чаще проводили на амбулаторном этапе больше 5 дней (47,3% против 73,3%,  $P < 0.001$ ) чем пациенты с нормальным обонянием. У пациентов с обонятельной дисфункцией на догоспитальном этапе достоверно чаще преобладала легкая форма тяжести (29,5% против 2,9%,  $P < 0.001$ , достоверность 95%) чем у пациентов контрольной группы.

На госпитальном этапе у пациентов с обонятельной дисфункцией чаще (8%) диагностировали легкую форму течения болезни и достоверно реже (82% против 92%,  $P = 0.04$ ) среднетяжелую форму течения заболевания. Тяжелая форма течения инфекции у пациентов с обонятельной дисфункцией на госпитальном этапе не отмечалась. Пациенты с обонятельной дисфункцией при коронавирусной инфекцией COVID-19 достоверно чаще (71,4% против 14%,  $P < 0.001$ , достоверность 95%) переносили заболевание с субфебрильной

лихорадкой чем пациенты с нормальным обонянием. Пациенты с обонятельной дисфункцией при коронавирусной инфекции COVID-19 достоверно чаще (63,3% против 27,8% ,  $P < 0.001$ ) также имели симптомы ринита чем пациенты с нормальным обонянием. Пациенты с обонятельной дисфункцией при коронавирусной инфекции COVID-19 достоверно чаще (72% против 20%,  $P < 0.001$ ) переносили заболевание с поражением легких до 25% чем пациенты с нормальным обонянием. Показатели лабораторной диагностики у пациентов обонятельной дисфункцией при коронавирусной инфекции COVID-19 показывают более низкие риски развития тяжелого воспаления и тяжелых форм болезни чем у пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19 и нормальным обонянием. Пациенты с обонятельной дисфункцией при коронавирусной инфекции COVID-19 достоверно чаще (57,1% против 28,8%,  $P < 0.001$ ) сохраняли вирусывыделения (от появления первых симптомов) на срок более 10 дней чем пациенты с нормальным обонянием.

## ГЛАВА 4. АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 С ОБОНЯТЕЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ В ПЕРИОДЕ РЕКОНВАЛЕСЦЕНЦИИ

### 4.1. Клинические проявления коронавирусной инфекции COVID-19

Клинические особенности новой коронавирусной инфекции COVID-19 в периоде реконвалесценции были установлены на основании курации 275 человек, 220 из которых (80%) отмечали у себя различные симптомы в этот период.

Симптомы нарушения обоняния в периоде реконвалесценции коронавирусной инфекции COVID-19 были выявлены у 48,7% больных в данной группе (n=275 человек).

Для группы пациентов, у которых были зарегистрировано наличие каких-либо клинических проявлений в периоде реконвалесценции коронавирусной инфекции, была проанализирована структура данных симптомов (рисунок 34).

n = 220

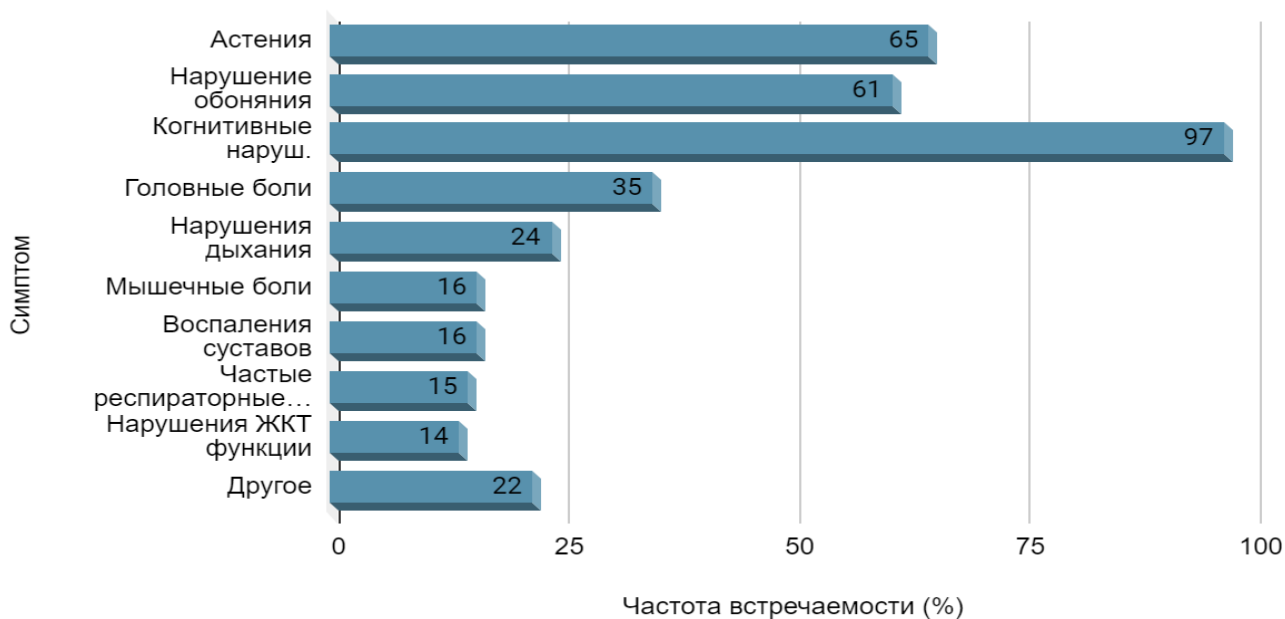


Рисунок 34 - Клинические симптомы, регистрируемые в периоде реконвалесценции коронавирусной инфекции COVID-19 (n=220 человек, имеющих симптомы в постковидном периоде)

Наиболее часто в периоде реконвалесценции коронавирусной инфекции COVID-19 в структуре клинических проявлений регистрировали когнитивные нарушения (97% пациентов), астенический синдром (65%) и нарушения обоняния (61% пациентов).

Нарушения обоняния могут как возникать впервые в периоде реконвалесценции, так и сохраняться у пациентов с острого периода болезни (рисунок 35). Чаще всего (73,1% случаев) обонятельная дисфункция появлялась у пациента в остром периоде болезни и сохранилась в периоде реконвалесценции.

n = 134

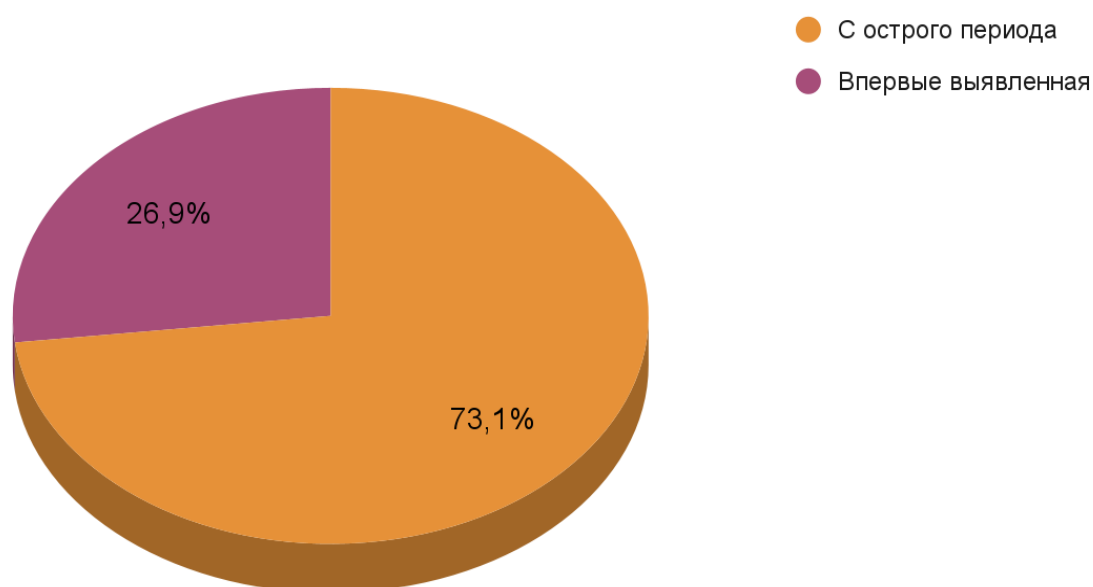


Рисунок 35 - Появление обонятельной дисфункции в периоде реконвалесценции коронавирусной инфекции COVID-19

В качестве примера обонятельной дисфункции в периоде реконвалесценции коронавирусной инфекции COVID-19 можно привести историю болезни, представленную ниже.

### *Клинический пример 1.*

*Клинический случай пациентки с новой коронавирусной инфекции COVID-19 с множественными отдаленными последствиями*

*Женщина, возрастной группы 25-44 лет. От COVID-19 не вакцинирована.*

*Дважды перенесла подтвержденную лабораторно новую коронавирусную инфекцию COVID-19. Оба случая лечилась амбулаторно, заболевание протекало в легкой форме тяжести. В лечении не использовались противовирусные или антибактериальные препараты. Из симптомов COVID-19 отмечала: слабость, неврологические симптомы (головокружение, головная боль, мигрени), нарушения со стороны ЖКТ (тошнота, жидкий стул, рвота), полную потерю обоняния (аносмия). Хочется отметить, что симптоматическая картина позволяет отнести это к гастроинтестинальной форме COVID-19.*

*Во время первого случая заболевания (август 2020 года) отметила у себя anosmia (отсутствие обоняния), которое позже перетекло в гипосмию (снижение чувствительности) и дальше в паросмию (нарушение чувствительности). У пациентки искажены запахи: продуктов (яйца, мясо, рыба, лук, арбуз, сладкий перец, кофе, апельсин, маракуйя), парфюма и бензина. Вместо привычных запахов она ощущает, (далее цитата): “Химический запах, лук пахнет тухлым луком, от мяса исходит неприятный гнилостный запах, рыба пахнет тухлой и плесневелой, огурец и арбуз чем-то похожи на кислый бензин, бензин тоже имеет теперь кислый запах”.*

*В течение 6 месяцев и более (на момент опроса больше 2.5 лет) у пациентки наблюдаются следующие отдаленные последствия COVID-19: астенический синдром, когнитивные нарушения, нарушения памяти, нарушения функции ЖКТ, головные боли. Сама пациентка описывает это так (далее цитата): “Понос, бурление в животе, головная боль и хондроз шейного*

*отдела, не могла вспомнить слов, с трудом могла концентрироваться и найти ошибки в тексте, апатия, слабость, как будто высосали все силы”.*

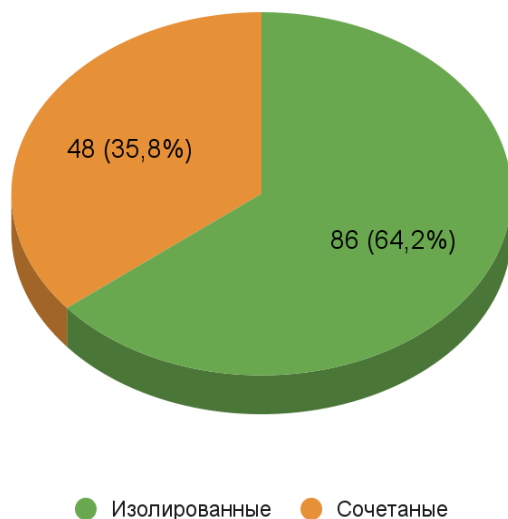
Данный клинический пример демонстрирует, что, несмотря на легкую форму тяжести болезни, отдаленные последствия (в частности, нарушение обоняния) и их продолжительность более 6 месяцев значительно снизило качество жизни пациентки. Как показал анализ жалоб пациентов, для обонятельной дисфункции при коронавирусной инфекции характерно изменение запахов белковых продуктов, фруктов и овощей с искажением в сторону ощущения их как запаха испорченных/кислых продуктов, что является наиболее распространенным явлением среди пациентов с нарушениями обоняния после COVID-19.

В ходе исследования были выделены основные виды обонятельной дисфункции:

1. Аносмия - полное отсутствие обоняния.
2. Гипосмия - снижение обонятельной чувствительность. Можно отнести к виду аносмии.
3. Паросмия - изменение обоняния, когда вместо привычных запахов пациенты чувствуют непривычные, не соответствующие ольфактанту.
4. Фантосмия - ощущение несуществующих запахов или запахов без реальных раздражителей.

Данные виды обонятельной дисфункции в исследуемой группе отмечались как отдельные симптомы или как сочетание симптомов (рисунок 36).

n = 134



Рисунок

36 - Изолированные и сочетанные симптомы обонятельной дисфункции у пациентов с нарушениями обоняния после новой коронавирусной инфекции COVID-19

Структура изолированных проявлений обонятельной дисфункции представлена на рисунке 37.

n = 86

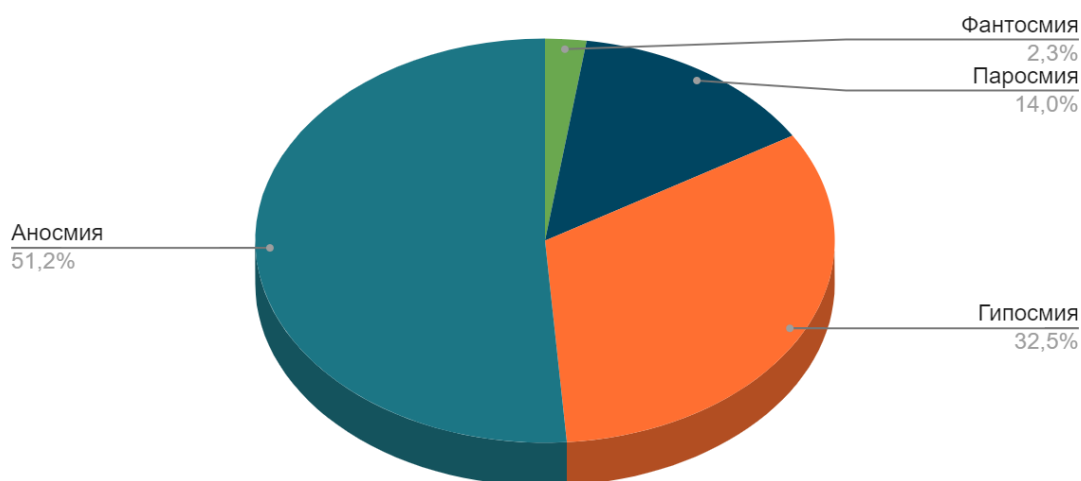


Рисунок 37 - Изолированные проявления обонятельной дисфункции в структуре обонятельной дисфункции как отдаленного последствия новой коронавирусной инфекции COVID-19

Рисунок 37 демонстрирует, что, если обонятельная дисфункция протекала только в форме одного симптома, то в 51,2% случаев это была anosmia, в 32,5% гипосмия, в 14% случаев паросмия и в 2,3% случаев фантосмия.

Кроме отдельных симптомов обонятельная дисфункция в периоде реконвалесценции также проявлялась в форме сочетания различных симптомов (35,8% случаев обонятельной дисфункции). Сочетание anosmia и паросмии было наиболее часто встречаемым, его отмечали у себя 15 пациентов (31,3%). Сочетание anosmia, паросмии и фантосмии отмечали у себя 9 человек. (18,7%). Сочетание гипосмии, anosmia, паросмии и фантосмии, то есть всех видов обонятельной дисфункции отмечали у себя 6 пациентов (12,5%). Сочетание гипосмии и паросмии отмечали у себя 4 пациента (8,3%). Сочетание гипосмии и anosmia отмечали у себя также 4 пациента (8,3%). Сочетание гипосмии, anosmia и паросмии также отмечали у себя 4 пациента (8,3%). Сочетание паросмии и фантосмии отмечали у себя 2 пациента (4,2%). Сочетание anosmia и фантосмии отмечали у себя также 2 пациента (4,2%). Сочетание гипосмии, паросмии и фантосмии отмечали у себя также 2 пациента (4,2%).

Продолжительность сохранения обонятельной дисфункции у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 представлена на рисунке 38.



n = 275

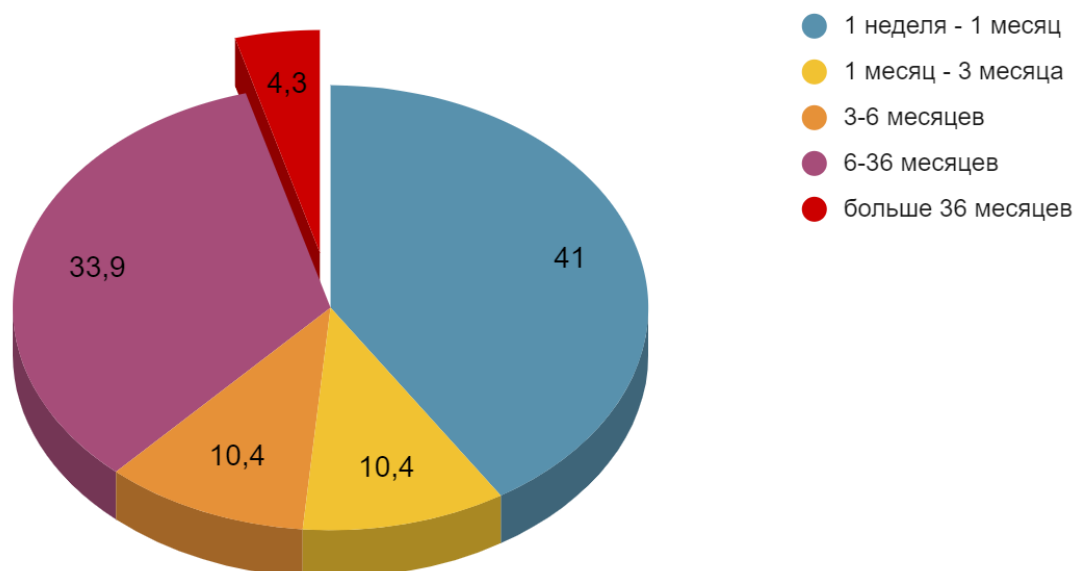


Рисунок 38 - Продолжительность сохранения обонятельной дисфункции у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19

Чаще всего (в 41% случаев) обонятельная дисфункция сохранялась на срок от 1 недели до 1 месяца после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19, однако могла сохраняться на срок больше 6 месяцев, в том числе в 4,3% случаев сохранялась в течении более 3 лет.

Учитывая, что одной из гипотез патогенеза обонятельной дисфункции при коронавирусной инфекции COVID-19 является поражение центральной нервной системы были проанализированы результаты МРТ исследований головного мозга у пациентов в периоде реконвалесценции коронавирусной инфекции, протекающей с обонятельной дисфункцией. МРТ исследование головного мозга не входит в стандарты диагностики коронавирусной инфекции COVID-19 в остром периоде или периоде реконвалесценции, однако 6 пациентов (2,2%) за свой счет выполнили данное исследование. По результатам заключений, значимых изменений головного мозга выявлено не было.

Обонятельная дисфункция представляет серьезную проблему, оказывающую значительное влияние на качество жизни. Способность ощущать запахи не только является ключевой частью нашего восприятия окружающего мира, но и играет важную роль в регуляции аппетита, безопасности, социальных взаимодействиях и даже эмоциональном благополучии. Воздействие обонятельной дисфункции на аппетит и питание неоспоримо. Запах пищи сигнализирует о ее свежести и безопасности. Нарушение обоняния может привести к потере интереса к еде, а иногда и к выбору нежелательных продуктов, что может повлечь за собой недостаток необходимых питательных веществ и привести к заболеваниям.

Из 134 обследованных пациентов с обонятельной дисфункцией, ассоциированной с коронавирусной инфекцией COVID-19, 102 пациента (76%) отмечали снижение аппетита из-за нарушения обоняния. В группе больных, перенёвших коронавирусную инфекцию без нарушения обоняния (86 пациентов) снижение аппетита в периоде реконвалесценции отмечали 22 человека (25%) ( $p=0,04$ ).

Снижение массы тела было установлено у 44 пациентов (32,8%) с обонятельной дисфункцией в периоде реконвалесценции коронавирусной инфекции COVID-19, при этом в группе больных коронавирусной инфекцией без обонятельной дисфункцией данный симптом регистрировался у 19,8% больных ( $p=0,03$ ). (рисунок 39).

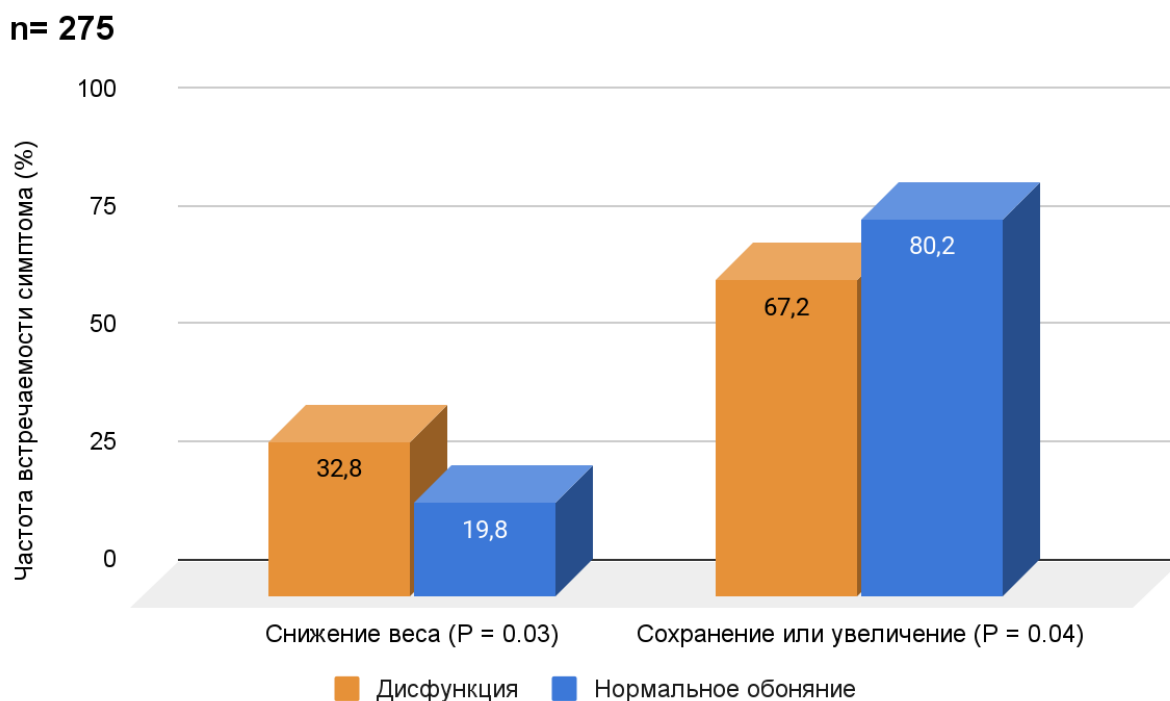


Рисунок 39 - Снижение массы тела у пациентов с обонятельной дисфункцией и пациентов с нормальным обонянием при коронавирусной инфекции COVID-19

Обонятельная дисфункция также существенно влияет на социальные взаимодействия. Запахи играют ключевую роль в распознавании людей, определении их состояния и общении в целом. Потеря этой способности может вызвать чувство изоляции, снижения уверенности в себе и социальной активности.

Сохранное обоняние - важная часть профессиональных навыков в пищевой индустрии, поварам и смежным специальностям необходимо ежедневно определять качество ингредиентов, правильно дозировать специи, определять готовность блюд. Аносмия (полное отсутствие обоняния) и фантомсия (появление несуществующих запахов) значительно влияет на их рабочие возможности и обонятельная дисфункция снижает не только качество жизни, но и качество работы и производительность. Со временем это может привести к снижению работоспособности и даже потери трудового места, как это случилось с пациенткой из следующего клинического примера.

## *Клинический пример 2.*

*Женщина, 46 лет, от COVID-19 не вакцинирована. Болела новой коронавирусной инфекцией в декабре 2021 года, перенесла болезнь в легкой форме со следующими симптомами: повышение температуры тела максимум до 37.5С, сухой кашель 2-3 дня, anosmia на весь срок заболевания и развившаяся после заболевания phantosmia. Не была госпитализирована, лечилась амбулаторно, болела с клиническими проявлениями менее 7 дней, лечилась согласно рекомендациям лечащего врача из поликлиника.*

*Еще во время заболевания пациентка отметила у себя нарушение обоняния. Все началось с незначительного снижения обонятельной дисфункции в первые 1-2 дня болезни и развилось вплоть до anosmia (полной потери обоняния) к 4 дня заболевания. Обонятельную дисфункцию никак лечить не пробовала.*

*После перенесенного заболевания отмечала у себя проявления астенического синдрома: слабость, утомляемость, снижение работоспособности и phantosmia (проявления несуществующих запахов). Появившаяся во время болезни anosmia у пациентки также сохранялась. Астенический синдром сохранялся у пациентки на протяжении ~8 месяцев, вплоть до августа 2022 года. Весь этот срок пациентка занималась физкультурой под руководством тренера частного спортивного центра. Phantosmia сохраняется у пациентки вплоть до января 2024 года (более 24 месяцев). Anosmia сохранялась вплоть до мая 2023 года (17 месяцев), а затем перешла в гипосмию 2 степени (пациентка ощущает некоторые, в основном резкие ольфактанты). Обонятельную дисфункцию пробовала лечить ароматерапией. После длительного сохраняющейся обонятельной дисфункции пациентка вынуждена была уволиться с работы поваром из-за снижения своих профессиональных возможностей.*

*Обонятельная дисфункция также существенно влияет на социальные взаимодействия. Запахи играют ключевую роль в распознавании людей,*

определении их состояния и общении в целом. Потеря этой способности может вызвать чувство изоляции, снижения уверенности в себе и социальной активности.

Кроме того, обонятельная дисфункция может повлиять на безопасность. Отсутствие способности ощущать опасные запахи, такие как газы или гари, или определять качество продуктов по их запаху увеличивает риск несчастных случаев. Это наглядно демонстрирует ниже приведенный пример.

### *Клинический пример 3.*

*Пациент, мужчина, 28 лет, дважды перенес коронавирусную инфекцию COVID-19. Первый раз болел в мае 2020 года, второй – в ноябре 2021 года. Был вакцинирован между этими двумя эпизодами болезни. Первый эпизод болезни (май 2020 года) перенес в средней форме тяжести: повышение температуры тела до 39, кашель до 3 недель, одышка, сильная слабость, ринит. Лечился амбулаторно симптоматически, госпитализирован не был, противовирусную и антибактериальную терапию не получал. Вторым эпизодом болезни (ноябрь 2021 года) перенес в легкой форме тяжести: отмечались повышение температуры тела до 38.3С, слабость. Лечился амбулаторно, получал противовирусную и симптоматическую терапию.*

*После первого эпизода коронавирусной инфекции у пациента появились признаки гипосмии 2 степени и паросмии. Обоняние было искажено на ольфактанты белковой еды и запаха собственного пота. Нарушения обоняния сохранялись до 5 месяцев. Пациент пробовал лечить самостоятельно обонятельную дисфункцию с помощью ароматерапии, лечение было без эффекта.*

*После второго эпизода болезни у пациента была установлена аносмия, которая сохранялась до 3 недель, а затем перешла в гипосмию 2 степени (меньше недели), а затем обоняние вернулось к нормальному.*

*После второго эпизода новой коронавирусной инфекции COVID-19, за которой последовало развитие аносмии, пациент также перенес эпизод*

*острой кишечной инфекции, которую он связывает с дефектом обоняния. Развитие заболевания было вызвано употреблением в пищу творожного сыра ненадлежащего качества. Пациент не смог определить качество продукта по запаху из-за отсутствующего обоняния, съел испорченный продукт и заболел. Болезнь протекала со следующими симптомами: частый кашицеобразный стул (до 6 раз в сутки), тошнота, рвота (1 раз в первые сутки), выраженная слабость. Лечение проводилось амбулаторно и включало в себя назначение энтеросорбентов, оральной регидратации, пробиотиков. Все симптомы острой кишечной инфекции были купированы на 4 сутки. Заболевание закончилось выздоровлением.*

Эмоциональное благополучие также связано с обонятельной функцией. Запахи могут вызывать воспоминания, ассоциироваться с определенными эмоциями и воздействовать на наше настроение. Нарушение обоняния часто сопровождается потерей этой связи, что может привести к депрессии и тревоге. Из 134 пациентов с обонятельными нарушениями, которые появились или сохранялись после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19, 90 пациентов (67,2%) описывают те или иные субъективные жалобы в психоэмоциональной сфере (апатия, безразличие к семье и окружающим, отсутствие воли в жизни, подавленность, уныние).

Пациентам контрольной было предложено оценить выраженность своих негативных эмоций (тоска, тревога, страх) по шкале от 1 до 10, где 1 это полное отсутствие таких эмоций, а 10 это максимальная (в жизни пациента) выраженность таких эмоций. Средний балл у пациентов, которые отмечали у себя нарушения психоэмоциональной сферы - 6,8.

Таким образом, в ходе исследования было установлено что обонятельная дисфункция наблюдается в 61% случаев от всех проявлений периода реконвалесценции коронавирусной инфекции COVID-19. Нарушения обоняния могут впервые быть выявлены в периоде реконвалесценции (26,9% случаев) или сохраняться с острого периода коронавирусной инфекции

COVID-19 (73,1%). Чаще (64,2%) такие симптомы проявляются изолированно и чаще всего (51,2%) в форме anosмии. В 41% случаев обонятельная дисфункция сохранялась на срок от 1 недели до 1 месяца после острого периода болезни, однако может в 33,9% случаев сохраняться больше 6 месяцев, вплоть до 3 лет (4,3%). Пациенты с обонятельной дисфункцией наблюдают у себя субъективные показатели снижения качества жизни: 76% отмечают у себя снижения аппетита, 32,8% снижение массы тела, 67,2% отмечали у себя жалобы на отклонения в психоэмоциональной сфере, а также обонятельная дисфункция может приводить к потере трудоспособности по специальности.

#### **4.2. Диагностика выраженности обонятельной дисфункции при коронавирусной инфекции COVID-19**

В ходе диссертационного исследования нами был предложен и апробирован в клинической практике новый способ диагностики степени выраженности обонятельной дисфункции, который отличается простотой и легкостью использования.

Испытуемым предлагается последовательно определить 3 разных ольфактантов в различных разведениях. Эфирные масла (эфирный масляный настой корицы, мяты и апельсина), используемые в качестве ольфактантов были подобраны опытным путем на подготовительном этапе исследования, тогда же некоторые традиционные ольфактанты: кофе, жасмин, мускус были исключены из-за частого развития паросмии/фантосмии на эти запахи.

Последовательно поднося флакон на расстоянии 10-30 см к каждой ноздре пациента на 3 секунды производилось определение аромата. Испытуемый по просьбе исследователя осуществляет 2 вдоха, и отвечает на два вопроса: чувствует ли он какой-либо запах и какой запах он чувствует.

После того, как испытуемый идентифицирует запах, ему предлагают подтвердить свой выбор трехкратным правильным выбором из пары пробирок “ольфактант с данной концентрацией - неольфактант”.

Первым для идентификации предъявляется пробирка с наименьшей концентрацией ольфактанта (самый слабый запах) на наибольшей дистанции (30см). В случае если испытуемый не чувствует запах, ему предъявляется пробирка с двукратно увеличенной концентрацией ольфактанта, и наконец, - пробирка с наибольшей концентрацией вещества. При полной невозможности определения верного запаха дистанция измерения до органов чувств испытуемого сокращается до 20 см и далее при повторной неудаче до 10 см от носа пациента.

Эфирные масла, используемые в качестве ольфактантов были подобраны опытным путем, по критериям наибольшей распространенности и легкой узнаваемости. Из группы ольфактантов были выбраны масляные эфирные растворы апельсина, корицы и мяты в концентрации 25%. Из этих растворов были приготовлены разведения масляных растворов с приемлемым диапазоном и пригодными в клинической практике (3 комбинации для каждого выбранного ольфактивного вещества): 25% настоек, 12,5% настоек, 6,25% настоек соответственно эфирный масляный апельсина, корицы и мяты.

Таким образом, в распоряжении исследователя появляются девять пробирок с уменьшающейся концентрацией эфирных масляных настоев трех ароматов, выбранных опытным путем и на основании данных литературы по критериям распространенности и легкой узнаваемости.

Оценка обонятельной дисфункции осуществлялась в баллах от 0 до 3.

Балл обонятельной дисфункции являлся средним арифметическим от баллов за распознавание ольфактанта (от 0 до 3, где 0 это отсутствие обоняния, а 3 - неизменное обоняние) и за идентификацию ольфактанта (от 0 до 3 где 0 это отсутствие идентификации, а 3 это четкая идентификация).

По результатам апробации представленного метода была разработана таблица для оценки выраженности обонятельной дисфункции после распознавания и идентификации ольфактантов.



Таблица 7. Балльная оценка выраженности обонятельной дисфункции

0 - 0,33 баллов	Аносмия
0,34 - 1,82 балла	Гипосмия 2 степени
1,83 - 2,65	Гипосмия 1 степени
2,66 - 3,0	Неизмененное обоняние

Разработанный способ диагностики выраженности обонятельной дисфункции может быть использован в клинической практике для диагностики не только наличия обонятельных нарушений в периоде реконвалесценции коронавирусной инфекции COVID-19, протекающей с обонятельной дисфункцией, но и оценки степени выраженности таких нарушений. Данный метод позволяет, в том числе, оценивать динамику изменения обонятельной функции.

#### **4.3. Классификация клинических форм обонятельной дисфункции при коронавирусной инфекции COVID-19**

Аносмия подразделяется на гипосмию 1, 2 степени и собственно аносмию, которая сопровождается потерей качества жизни. Методы диагностики степени выраженности аносмии представлены ранее.

Для фантомии и паросмии была разработана другая классификация степеней выраженности проявлений симптома.

Пациенты с фантомией отмечали у себя появление от 1 до 6 новых запахов (рисунок 40).

**n = 23 (пациенты с фантосмией)**

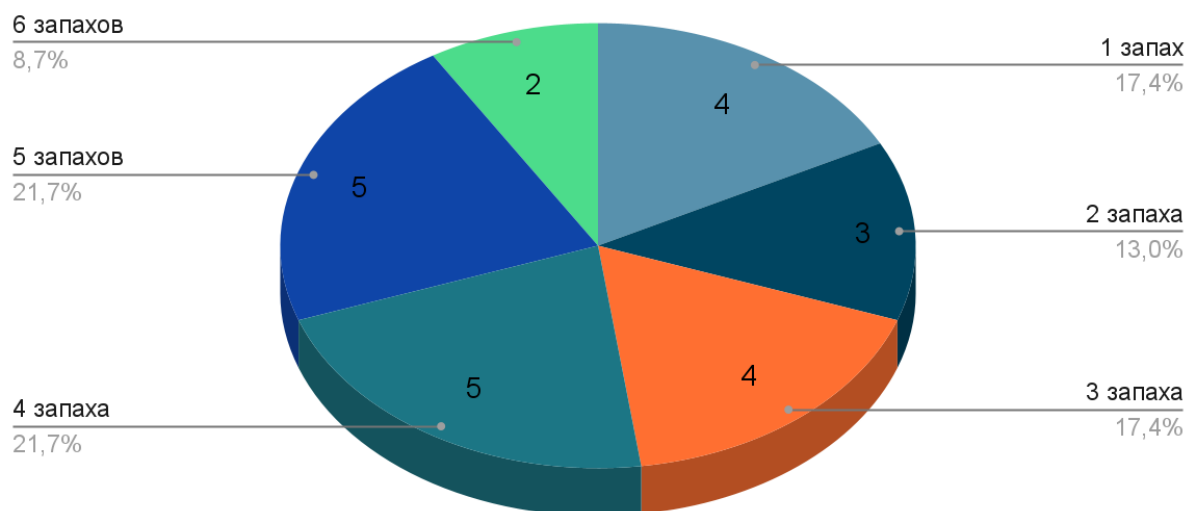


Рисунок 40 - Стратификация количества искаженных запахов у пациентов с фантосмийным типом обонятельной дисфункции при коронавирусной инфекции COVID-19

Рисунок демонстрирует разделение групп искаженных запахов по количеству у пациентов с фантосмийным типом обонятельной дисфункции. Появление у себя до 3 новых запахов отмечали 11 пациентов (47,8%), а появление больше 3 запахов отмечали у себя 12 пациентов 52,2%. Оценив распределение количества новых запахов у пациентов с фантосмией была предложена классификация степеней тяжести проявлений фантосмии: появление до 3 запахов - фантосмия 1 степени, появление выше 3 запахов - фантосмия 2 степени, появление выше 3 новых запахов в сочетании с нарушением качества жизни пациентов – тяжелая фантосмия.

Пациенты с паросмией отмечали у себя искажение от 1 до 16 разных запахов (рисунок 41).

**n = 54 (пациенты с паросмией)**

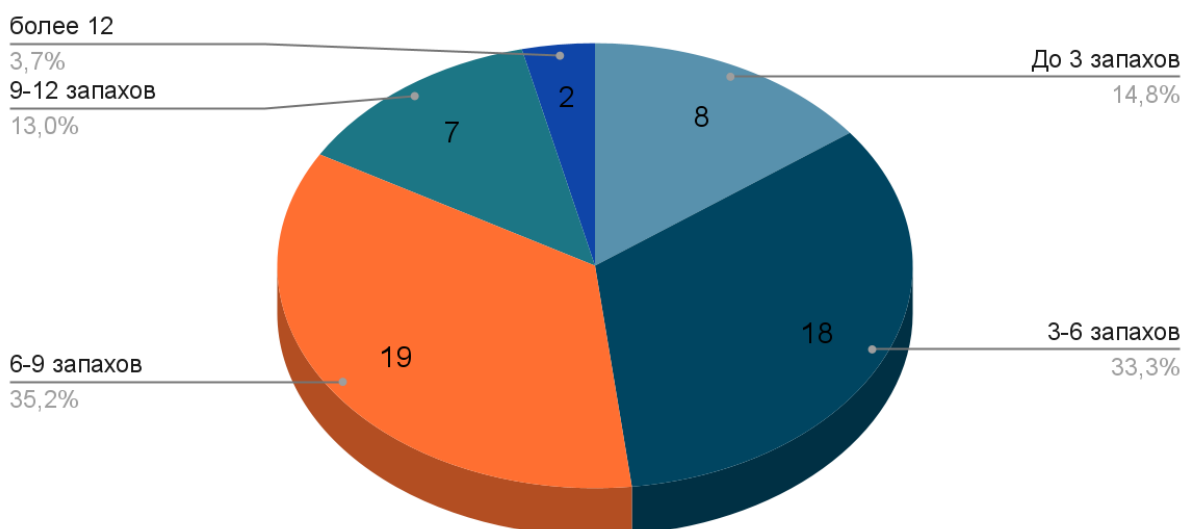


Рисунок 41 - Стратификация количества искаженных запахов у пациентов с паросмийным типом обонятельной дисфункции при коронавирусной инфекции COVID-19

Изменения у себя до 6 запахов отмечали у себя 26 пациентов (48,1%), а изменения больше 6 запахов отмечали у себя 28 пациентов (51,9%). Оценив распределение количества измененных запахов у пациентов с паросмией была предложена классификация степеней тяжести проявлений паросмии: искажение до 6 запахов - паросмия 1 степени, искажение больше 6 запахов - паросмия 2 степени, искажение больше 6 запахов в сочетании с нарушениями качества жизни - тяжелая фантосмия.

Предложенные классификации фантосмии, паросмии и метод диагностики выраженности аносмии, описанный ранее, лег в основу классификации клинических форм обонятельной дисфункции. В этой классификации все нарушения делятся на три типа, в зависимости от качественного нарушения: аносмия (потеря обоняния), паросмия (искаженное обоняния) и фантосмия (появление несуществующих запахов). Каждый вид

качественного нарушения может проявляться в различных степенях выраженности.

Таблица 8. Классификация форм обонятельной дисфункции при коронавирусной инфекции COVID-19

	Качественные нарушения		
Количественные нарушения	Аносмия	Фантосмия	Паросмия
	Гипосмия 1 степени	Фантосмия 1 степени	Паросмия 1 степени
	Гипосмия 2 степени	Фантосмия 2 степени	Паросмия 2 степени
	Аносмия + нарушения качества жизни	Тяжелая фантосмия (нарушения качества жизни)	Тяжелая паросмия (нарушения качества жизни)

Нарушение обоняния оказывает глубокое воздействие на различные аспекты жизни, и поддержка пациентов с такими проблемами, включая медицинское вмешательство и психологическую поддержку, является важной задачей современной медицины.

Таким образом, было установлено что 48,7% среди всех пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19 отмечают у себя симптомы обонятельной дисфункции в периоде реконвалесценции. В структуре симптомов периода реконвалесценции новой коронавирусной инфекции COVID-19 такие пациенты занимают 61%. Чаще (64,2%) симптомы обонятельной дисфункции проявляются изолированно. Наиболее распространена форма аносмии (у 51,2% пациентов). У 73,1% больных коронавирусной инфекцией обонятельная дисфункция сохранилась с острого периода болезни, в 26,9% случаев обонятельная дисфункция впервые была выявлена в периоде реконвалесценции. Пациенты с обонятельной

дисфункцией наблюдают у себя субъективные показатели снижения качества жизни: 76% отмечают у себя снижения аппетита, 32,8% снижение массы тела, 67,2% отмечали у себя жалобы на психоэмоциональную сферу. Обонятельная дисфункция может являться причиной потери трудоспособности для отдельных профессий (в частности, повар).

В ходе диссертационного исследования нами был предложен новый способ диагностики степени выраженности обонятельной дисфункции, который лёг в основу патента (заявка №2024106865 от 15.03.24) «Способ диагностики обонятельной дисфункции». По результатам апробации представленного метода была разработана таблица для оценки выраженности обонятельной дисфункции после распознавания и идентификации ольфактантов.

Также в рамках исследования была разработана рабочая классификация клинических форм обонятельной дисфункции, которая выделяет качественные (аносмия, паросмия, фантосмия) и количественные (степени выраженности) характеристики обонятельных нарушений.

## **ГЛАВА 5. ОСОБЕННОСТИ ОБСЛЕДОВАНИЯ И ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ ПРИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 С ОБОНЯТЕЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ**

На основании результатов курации 275 человек, которые перенесли коронавирусную инфекцию COVID-19, и анализа особенностей нарушений обонятельной функции в периоде реконвалесценции коронавирусной инфекции были разработаны подходы к обследованию и тактике ведения пациентов.

### **5.1. Схема диспансерного наблюдения пациентов с обонятельной дисфункцией в периоде реконвалесценции коронавирусной инфекции COVID-19**

Учитывая то, что коронавирусная инфекция с обонятельной дисфункцией приводит к нарушению качества жизни (снижение аппетита, веса и нарушения психоэмоциональной сферы), в периоде реконвалесценции такие пациенты требуют особого подхода к медицинскому наблюдению и обследованию. Нами была разработана и апробирована в клинической практике схема диспансерного наблюдения пациентов с обонятельной дисфункцией в периоде реконвалесценции коронавирусной инфекции COVID-19 (рисунок 42):

1. Всем пациентам с обонятельной дисфункцией в периоде реконвалесценции коронавирусной инфекции COVID-19 рекомендованы: консультация оториноларинголога, невролога и онколога, поскольку обонятельная дисфункция может являться симптомом неврологических, онкологических или ЛОР-заболеваний.
2. При исключении ЛОР-патологии, неврологической и онкологической причины обонятельной дисфункции, показано установление вида обонятельной дисфункции (аносмия, фантосмия, паросмия) и степень выраженности симптома.

3. Всем пациентам рекомендовано динамическое наблюдение для контроля продолжительности сохранения симптомов обонятельной дисфункции.
4. При сохранении симптомов обонятельной дисфункции на срок более 1 месяца, пациентам рекомендована консультация клинического психолога для контроля и динамического наблюдения за психоэмоциональным состоянием пациента.
5. У пациентов с фантомсией и паросмией рекомендована консультация диетолога с составлением индивидуального плана питания, исключающего продукты, вызывающие искажения обоняния и заменяющего их на альтернативные с сохранением баланса питательных веществ.

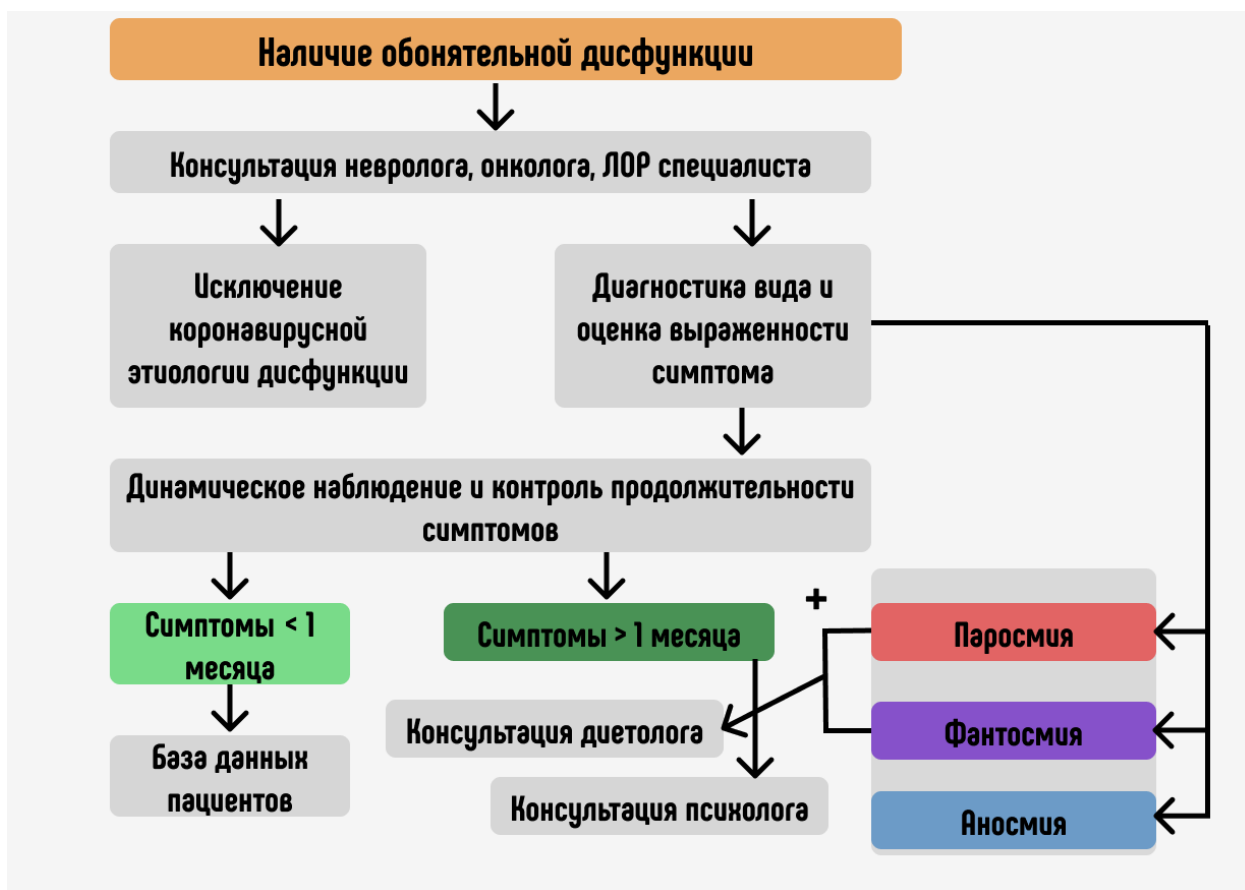


Рисунок 42 - Схема диспансерного наблюдения пациентов с обонятельной дисфункцией в периоде реконвалесценции коронавирусной инфекции COVID-19

Пациенты, получившие консультацию психолога, отмечали у себя улучшения в психоэмоциональной сфере и снижения количества эмоциональных жалоб (эффективность 77%). Пациенты, получившие консультацию диетолога, отмечали у себя возвращение массы тела к значениям до болезни и улучшение общего самочувствия (эффективность 91,7%). В качестве примера предлагаем нижеследующую историю болезни пациента, демонстрирующую эффективность работы с психологом и диетологом для улучшения качества жизни пациента.

*Клинический пример 4.*

*Пациент, женщина в возрастной группе от 44 до 60 лет. Перенесла коронавирусную инфекцию COVID-19 в январе 2021 года в легкой форме тяжести, без госпитализации. После перенесенной инфекции отметила у себя появление гипосмии и паросмии. Частным образом была проконсультирована неврологом, онкологом, ЛОР врачом и психиатром, сопутствующие патологии не были обнаружены. Была осмотрена с использованием метода диагностики выраженности обонятельной дисфункции - гипосмия 2 степени тяжести + паросмия 1 степени (искажение до 6 запахов). Отмечала у себя искажение запахов следующих продуктов: курицы, красного мяса, яиц. Привычные запахи этих продуктов заменились на гнилостные запахи, которые пациентка наиболее часто описывала как запах “гниющего лука”. Невозможность есть привычные продукты привела к снижению массы с 83 кг (до заболевания) до 70 кг. Пациентка также отмечала у себя снижение эмоционального фона, вечную апатию, слабость, тревогу. Была проконсультирована диетологом с составлением индивидуального плана питания. Белковые продукты животного происхождения, на которые пациентка отмечала появление паросмии были заменены на высокобелковые продукты растительного происхождения и высокобелковые спортивные смеси. Через 2 месяца такой диеты вес пациентки составил 78 кг. Также была проконсультирована клиническим*



психологом (4 визита) и отметила у себя улучшения психоэмоционального состояния.

Схема диспансерного наблюдения пациентов с обонятельной дисфункцией в периоде реконвалесценции коронавирусной инфекции COVID-19 была апробирована на пациентах, у которых обонятельная дисфункция наблюдалась в периоде реконвалесценции коронавирусной инфекции COVID-19. Результаты апробации разработанной схемы диспансерного наблюдения представлены в таблице 9.

Таблица 9. Результаты апробации схемы диспансерного наблюдения пациентов с обонятельной дисфункцией в периоде реконвалесценции коронавирусной инфекции COVID-19

Этап обследования	Пациенты, которые прошли этап	Положительный результат
Консультация специалистов (невролог, ЛОР, онколог)	34 пациентов (25,4%)	Исключены сопутствующие патологии, которые могли быть причиной обонятельной дисфункции - 100% (34 пациента)
Классификация вида и выраженности обонятельной дисфункции	34 пациентов (25,4%)	Классифицирован вид и выраженность обонятельной дисфункции - 100% (34 пациента)
Динамическое наблюдение	34 пациентов (25,4%)	Пациенты наблюдаются и занесены в базу данных пациентов с обонятельной дисфункцией - 100% (34 пациента)
Консультация психолога	9 пациентов (6,7%)	77% (7 пациентов)
Консультация диетолога	12 пациентов (9%)	91,7% (11 пациентов)

Таким образом, предлагаемая схема диспансерного наблюдения пациентов с обонятельной дисфункцией в периоде реконвалесценции коронавирусной инфекции COVID-19 показала эффективность в реальной клинической практике и может рекомендована для применения.

## **5.2. Анализ существующих методов лечения обонятельной дисфункции при коронавирусной инфекции COVID-19**

20 пациентов (8,1%) от всех пациентов с обонятельной дисфункцией (n = 247) в исследуемой группе пробовали в качестве лечения использовать ароматерапию. Суть метода заключается в ежедневной тренировке обонятельной чувствительности с помощью последовательного вдыхания ароматических масел. 1 пациент (5%) отмечал у себя восстановление обонятельной функции после применения этого метода.

12 пациентов (4,8%) от всех пациентов с обонятельной дисфункцией в исследуемой группе пробовали в качестве лечения применять никотиноил гамма-аминомасляную кислоту (торговое наименование “пикамилон”). Это ноотропный препарат, применение которого для лечения обонятельной дисфункции не прописано в инструкции (применение off-label). 2 пациента (16,6%) отмечали у себя восстановление обонятельной функции после применения этого препарата.

11 пациентов (4,4%) от всех пациентов с обонятельной дисфункцией в исследуемой группе пробовали в качестве лечения использовали сосудосуживающие препараты в попытках восстановить обонятельную функцию. 0 пациентов отмечали у себя восстановление или хотя бы улучшение обонятельной функции после применения этого препарата.

14 пациентов (5,6%) от всех пациентов с обонятельной дисфункцией в исследуемой группе пробовали в качестве лечения применяли витаминотерапию, в частности витамины группы В. 1 пациент (7,1%) отмечал

у себя восстановление обонятельной функции после применения витаминов группы.

Анализ эффективности существующих практик лечения обонятельной дисфункции представлен на рисунке 43.

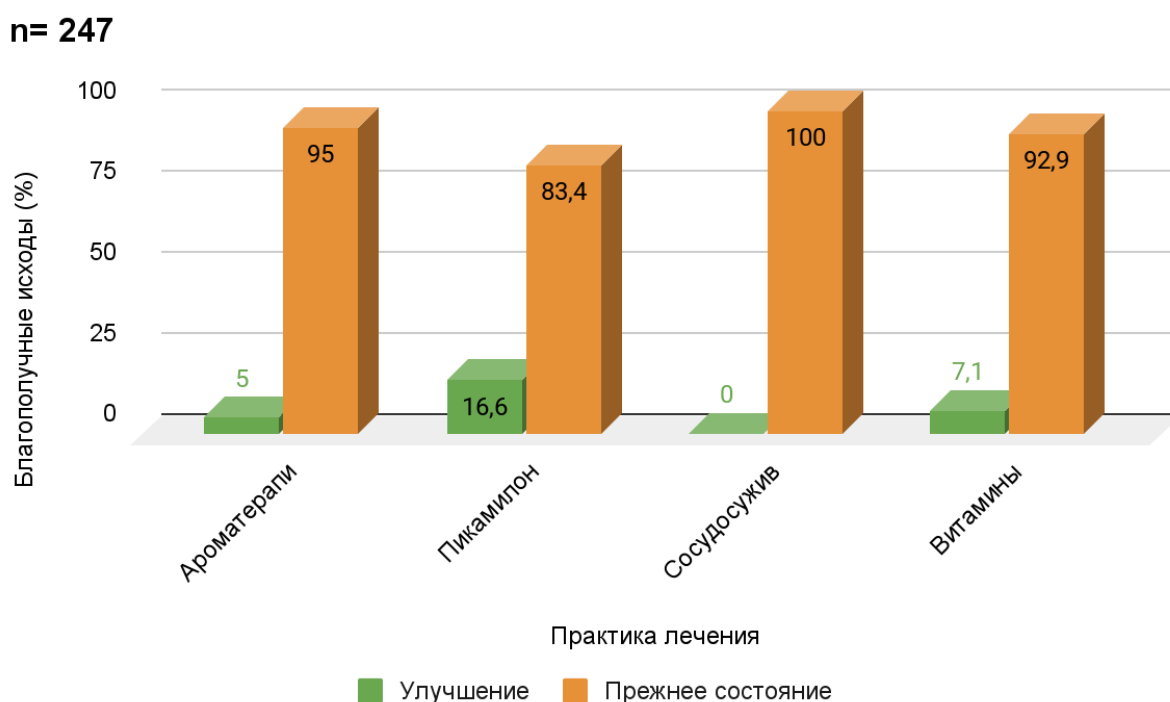


Рисунок 43 - Анализ эффективности существующих практик лечения обонятельной дисфункции

Учитывая малое количество пациентов, использование препаратов off-label и низкую эффективность, об эффективности существующих практик лечение обонятельной дисфункции при коронавирусной инфекции COVID-19 говорить пока не приходится.

Таким образом в рамках исследования был разработан алгоритм обследования пациентов с коронавирусной инфекции, протекающей с обонятельной дисфункцией в остром периоде болезни или периоде реконвалесценции. Разработанный алгоритм позволяет классифицировать вид и степень выраженности обонятельной дисфункции, а также минимизировать влияние обонятельной дисфункции в периоде реконвалесценции на качество жизни пациента. Данные о пациентах, прошедших алгоритм обследования, позволяют говорить об эффективности применения разработанного алгоритма

обследования в клинической практике более чем в 77% случаев. Также в рамках работы были проанализированы существующие экспериментальные практики лечения обонятельной дисфункции при новой коронавирусной инфекции COVID-19. Исследование показало что до сих пор не разработаны эффективные способы лечения обонятельной дисфункции при новой коронавирусной инфекции COVID-19.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Коронавирусная инфекция COVID-19, которая вызвала более 700 миллионов случаев инфицирования и более 6,9 миллионов смертей [93], сегодня стала ключевой проблемой инфекционной патологии. Пандемия значительно повлияла на общественное здоровье, требуя глубоких научных исследований для улучшения контроля и борьбы с последствиями заболевания.

Клинические проявления коронавирусной инфекции могут варьировать в широких пределах – от бессимптомной формы до пневмонии. Одним из симптомов, отличающих коронавирусную инфекцию, является развитие обонятельной дисфункции, что было установлено на начальных этапах пандемии. При этом обонятельная дисфункция при коронавирусной инфекции кардинально отличается от нарушений обоняния, регистрируемых при острых респираторных инфекциях другой этиологии и связанных с отёком слизистой оболочки верхних дыхательных путей.

Нарушения обонятельной функции регистрируются более чем у половины пациентов при коронавирусной инфекцией COVID-19 [26, 27] и длительность таких нарушений может сохраняться на срок до 3 лет [28, 34]. , Отсутствие глубоких исследований особенностей течения коронавирусной инфекции с обонятельной дисфункцией в разные периоды заболевания определило актуальность проведенной работы.

Работа посвящена совершенствованию диагностики и алгоритмов обследования больных коронавирусной инфекцией COVID-19, протекающей с обонятельной дисфункцией, на основании выявления клинико-лабораторных особенностей инфекции.

Одной из задач первого этапа исследования было установление частоты встречаемости и структуры клинических вариантов коронавирусной инфекции, протекающей с обонятельной дисфункцией, в остром периоде инфекции. Было установлено, что до 4% больных коронавирусной инфекцией COVID-19 переносят заболевания только с развитием обонятельной

дисфункции и с отсутствием других симптомов коронавирусной инфекции. По данным зарубежной литературы изолированные нарушения обоняния и осязания ранее уже фиксировались [94], однако в настоящий момент исследования по изучению клинических особенностей такой формы коронавирусной инфекции не проводились. При этом в нашем исследовании также регистрировались не только изолированные проявления обонятельной дисфункции, но и симптомы нарушения обоняния в сочетании с другими симптомами коронавирусной инфекции. Такие симптомокомплексы регистрировались у 79,3% пациентов. Это соответствует данным других исследователей, которые также отмечали неизоллированные нарушения обоняния у большого числа пациентов (вплоть до 85,6%) [25, 26, 27]. Нами было установлено, что в тех случаях, когда обонятельная дисфункция является одним из симптомов острого периода коронавирусной инфекции COVID-19, болезнь чаще всего (57,9%) протекает в форме острой респираторной инфекции, в 29,4% случаев протекает в форме пневмонии, а в 12,7% в гастроинтестинальной форме. Это впервые установленные данные, ранее выраженность обонятельной дисфункции в рамках разных форм коронавирусной инфекции не исследовалась.

Пациенты с коронавирусной инфекцией COVID-19, у которых болезнь протекает только с обонятельной дисфункцией требовали госпитализации только в 4,2% случаев, тогда как в группе сравнения госпитализация потребовалась 12,6% пациентов. Это соответствует данным других исследователей, которые также пишут о меньшем числе госпитализаций у пациентов с обонятельной дисфункцией при коронавирусной инфекции COVID-19 [116].

Была выявлена обратная зависимость между частотой встречаемости обонятельной дисфункции как единственного симптома болезни среди пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19 и доминирующим циркулирующим геновариантом вируса SARS-CoV-2. Обонятельная

дисфункция как единственный симптом острого периода коронавирусной инфекции COVID-19 чаще проявлялась в августе 2020 года (7,8%) во время преимущественной циркуляции в России геноварианта VOC Alpha, чем в марте 2022 года (1%) во время преимущественной циркуляции в России геноварианта VOC Omicron. В других странах такого анализа не проводилось.

Пол, скорее всего, не влияет на клинические проявления коронавирусной инфекции, по крайней мере на развитие обонятельной дисфункции – не было выявлено достоверных различий ( $P = 0.59$ ) в частоте встречаемости обонятельной дисфункции как единственного симптома острого периода коронавирусной инфекции COVID-19 среди пациентов мужского и женского пола. Наши данные отличаются от данных литературы, где встречаемость обонятельной дисфункции выше у женского пола, чем у мужского [21, 22]. Данные различия могут быть связаны с разными подходами к оценке гендерных особенностей в разных публикациях – в зарубежных данных чаще всего приводят гендерную структуру, в то время как в настоящей работе вычислялась частота встречаемости симптома среди пациентов соответствующего пола.

Чаще всего (в 57,4%) новая коронавирусная инфекция COVID-19 с обонятельной дисфункцией выявлялась у лиц молодого возраста (от 18 до 44 лет). Также в этой возрастной группе самая высокая частота встречаемости обонятельной дисфункции как единственного симптома острого периода коронавирусной инфекции COVID-19 - 5,5%. В целом частота встречаемости обонятельной дисфункции как единственного симптом острого периода коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов до 44 лет достоверно выше (5,5%,  $P < 0.001$ ) чем у пациентов возрастом старше 44 лет (1,6%). Это совпадает с данными других исследований [96, 34, 36].

В настоящей работе были сформулированы критерии для диагностики формы коронавирусной инфекции COVID-19, протекающей только с обонятельной дисфункцией: наличие лабораторно подтвержденного

инфицирования SARS-CoV-2, наличие одного из видов обонятельной дисфункции и одновременное отсутствие других клинических проявлений (лихорадочная реакция, кашель, ринит, поражение легких). Такую форму заболевания было предложено выделить в отдельную форму новой коронавирусной инфекции COVID-19 - малосимптомную форму коронавирусной инфекции COVID-19 с обонятельной дисфункцией. Похожие предложения выдвигались ранее зарубежными коллегами [111].

На следующем этапе исследования мы выявили клинико-лабораторные особенности течения острого периода коронавирусной инфекции COVID-19, протекающей с обонятельной дисфункцией. Пациенты с обонятельной дисфункцией при коронавирусной инфекции COVID-19 достоверно реже покидали места проживания за 2 недели до госпитализации (31,1% против 49%,  $P = 0.01$ ), чем пациенты с нормальным обонянием и при этом достоверно чаще (17% против 3,8%,  $P < 0.001$ ) за 2 недели до госпитализации контактировали с пациентами с подтвержденными случаями коронавирусной инфекции COVID-19, чем пациенты с нормальным обонянием. Пациенты с обонятельной дисфункцией при коронавирусной инфекции COVID-19 достоверно чаще (17% против 3,8%,  $P < 0.001$ ) за 2 недели до госпитализации контактировали с пациентами с подтвержденными случаями коронавирусной инфекции COVID-19, чем пациенты с нормальным обонянием. Достоверной разницы в наличии вакцинации среди пациентов с обонятельной дисфункцией и пациентами с нормальным обонянием при коронавирусной инфекции COVID-19 выявлено не было.

Пациенты с обонятельной дисфункцией при коронавирусной инфекцией COVID-19 достоверно чаще (71,4% против 14%,  $P < 0.001$ , ДИ 95%) переносили заболевание с субфебрильной лихорадкой, чем пациенты с нормальным обонянием. Они также достоверно реже (28,6% против 57,7%,  $P < 0.001$ , достоверность 95%) переносили заболевание с лихорадкой фебрильного типа. Не было зафиксировано случаев высокой лихорадки у



пациентов с обонятельной дисфункцией. При отсутствии у пациента симптомов обонятельной дисфункции шанс развития у пациентов лихорадки выше 38,1С в 14,8 раз выше (ДИ 7,49 - 29,39), чем у пациентов с обонятельной дисфункцией. Развитие у пациентов с обонятельной дисфункцией более легких форм болезни, в том числе с субфебрильной лихорадкой, подтверждается данными литературы [102, 116].

Пациенты с обонятельной дисфункцией при коронавирусной инфекции COVID-19 достоверно чаще (63,3% против 27,8%,  $P < 0.001$ ) также имели симптомы ринита, чем пациенты с нормальным обонянием. Нами было установлено, что при наличии обонятельной дисфункции у пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19 риск развития ринита в 4,3 раза выше (ДИ 2,41 - 7,57), чем у пациентов с нормальным обонянием. Однако в ряде работ российских и зарубежных исследователей отмечается отсутствие риногенных нарушений [92] или наличие риногенных нарушений (до 49,5%), но без установления корреляции с обонятельной дисфункцией у таких пациентов [102].

Достоверных различий по наличию кашля между исследуемой и группой сравнения выявлено не было, что соответствует данным зарубежных исследователей, которые также не отмечают корреляцию между обонятельной дисфункцией и выраженностью кашля при новой коронавирусной инфекции COVID-19 [102].

В настоящей работе было установлено, что пациенты с обонятельной дисфункцией при коронавирусной инфекции COVID-19 достоверно чаще (72% против 20%,  $P < 0.001$ ) переносили заболевание с поражением легких до 25%, чем пациенты с нормальным обонянием. У пациентов с нормальным обонянием в остром периоде коронавирусной инфекции COVID-19 шанс поражения легких больше 25% (КТ 2 и больше в 10,3 раз выше, чем у пациентов с обонятельной дисфункцией (ДИ 5,48 - 19,45). Это подтверждается данными других исследований, которые также показали меньшее поражение

легких при коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с обонятельной дисфункцией [116].

Уровень С реактивного белка до 20 мг/л у пациентов с обонятельной дисфункцией при коронавирусной инфекции COVID-19 достоверно чаще диагностировался чем у пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19 и нормальным обонянием. Уровень СРБ выше 20 мг/л достоверно чаще диагностировался у пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19 и нормальным обонянием чем у пациентов с обонятельной дисфункцией при коронавирусной инфекции COVID-19. У пациентов с обонятельной дисфункцией при коронавирусной инфекции COVID-19 достоверно реже чем у пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19 и нормальным обонянием диагностировался уровень СОЭ от 20 до 50 мм/час. Отношение индекса N/L на всех этапах госпитализации у пациентов с обонятельной дисфункцией при коронавирусной инфекции COVID-19 было ниже: 0,9 против 2,6 при госпитализации, 2,8 против 3 через 3 суток после госпитализации, 1,7 против 3 при выписке из стационара, чем у пациентов с нормальным обонянием.

Пациенты с обонятельной дисфункцией при коронавирусной инфекции COVID-19 достоверно чаще (57,1% против 28,8%,  $P < 0.001$ ) сохраняли вирусывыделения (от появления первых симптомов) на срок более 10 дней чем пациенты с нормальным обонянием. У пациентов с обонятельной дисфункцией при коронавирусной инфекции COVID-19 риск сохранения вирусывыделения более 10 дней (от первых симптомов) выше в 3,3 раза (ДИ 1,87 - 5,79) чем у пациентов с нормальным обонянием.

У пациентов с обонятельной дисфункцией достоверно чаще (8% против 0,  $P < 0.001$ ) диагностировали легкую форму течения болезни и достоверно реже (82% против 92%,  $P = 0.04$ ) среднетяжелую форму течения заболевания, что совпадает с данными других исследователей [116]. Тяжелая форма течения инфекции у пациентов с обонятельной дисфункцией не отмечалась.

К задачам проводимого исследования также относилось определение частоты встречаемости и структуры обонятельной дисфункции в периоде реконвалесценции коронавирусной инфекции COVID-19.

Было выявлено что 48,7% всех пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19 отмечали у себя различные обонятельные дисфункции, при этом у 73,1% из них обонятельная дисфункция сохранилась с острого периода заболевания, а у остальных (26,9%) впервые появилась лишь в периоде реконвалесценции. В структуре всех отдаленных последствий коронавирусной инфекции обонятельная дисфункция занимает 61%. У 64% пациентов обонятельная дисфункция проявлялась в виде лишь одного обонятельного нарушения: гипосмии, аносмии, паросмии или фантосмии. У 36% пациентов обонятельная дисфункция проявлялась не в виде изолированного нарушения, а в виде сочетанных симптомов. Это совпадает с данными зарубежных исследований [82].

У 41% пациентов длительность сохранения симптомов обонятельной дисфункции составила от 1 недели до 1 месяца, у 38% - более 6 месяцев (максимально до 3 лет – 4,3%). Как правило более ранние исследования отмечают полное исчезновение симптомов в срок до 4 недель [91, 98], однако есть и исследования отмечающие длительные и не проходящие нарушения обонятельной функции на срок до года и более [108, 109]. Пациенты с обонятельной дисфункцией наблюдают у себя субъективные показатели снижения качества жизни: 76% отмечают у себя снижения аппетита, 32,8% снижение массы тела, 67,2% отмечали у себя жалобы на психоэмоциональную сферу. При этом данные литературы иногда отмечают противоположные симптомы, связанные с пищевой сферой, например эмоциональное переедание у пациентов с обонятельной дисфункцией [114]. Данные современных исследований также демонстрируют стойкое снижение качества жизни у пациентов с обонятельной дисфункцией [66], вплоть до риска развития депрессии [114]. Как и в нашем исследовании в литературе отмечено

негативное влияние обонятельной дисфункции на обнаружение испорченной пищи и приготовление качественной еды [112]. При этом зарубежные источники отмечают изменения качества жизни в зависимости от длительности сохранения симптомов обонятельной дисфункции с возможностью адаптации [110, 112].

По данным литературы [105, 106, 107] и данным собственного исследования не существует убедительных способов лечения обонятельной дисфункции при коронавирусной инфекции COVID-19, однако очевидно, что полученные данные об особенностях коронавирусной инфекции COVID-19, протекающей с обонятельной дисфункцией в остром периоде и периоде реконвалесценции диктуют необходимость новых подходов к классификации и диагностики обонятельной дисфункции при коронавирусной инфекции.

В рамках исследования был разработан упрощенный метод диагностики выраженности и вида обонятельной дисфункции и на основе этого метода создана рабочая классификация клинических вариантов обонятельной дисфункции при коронавирусной инфекции COVID-19.

Полученные данные об особенностях коронавирусной инфекции COVID-19, протекающей с обонятельной дисфункцией позволили предложить новый алгоритм обследования таких пациентов в периоде реконвалесценции, учитывающий особенности нарушений каждого из пациентов, такие как тип и выраженность обонятельной дисфункции. Другие авторы также подчеркивают необходимость индивидуальных стратегий ведения таких пациентов [100].

Полученные результаты позволили сформулировать ряд выводов.

## ВЫВОДЫ

1. При коронавирусной инфекции COVID-19 обонятельная дисфункция у 79,3% пациентов может быть одним из симптомов острого периода инфекции, наиболее часто наблюдаясь при клинической форме острой респираторной инфекции (57,9%) и при пневмонии (29,4%), или может быть единственным клиническим симптомом инфекции (до 4% больных), что позволяет выделить новую форму коронавирусной инфекции – малосимптомная форма коронавирусной инфекции COVID-19 с обонятельной дисфункцией. Частота встречаемости коронавирусной инфекции, протекающей только с обонятельной дисфункцией, наибольшая у лиц до 44 лет (5,5% против 1,6% у лиц старше 44 лет,  $p < 0,001$ ) и не зависит от пола (3,8% у мужчин и 4,0% у женщин,  $p=0,59$ ).

2. Клинические проявления коронавирусной инфекции COVID-19 в остром периоде у пациентов с малосимптомной формой коронавирусной инфекции, протекающей только с обонятельной дисфункцией, характеризуется развитием anosмии (66,7% пациентов), отсутствием лихорадочной реакции и катаральных явлений. В случае, когда обонятельная дисфункция является одним из симптомов коронавирусной инфекции, клиническая картина характеризуется меньшей выраженностью лихорадки (шанс развития фебрильной лихорадки в 14,8 раз выше у пациентов без нарушения обоняния; odds ratio 14,8, ДИ 7,5-29,4), меньшей степенью поражения нижних дыхательных путей (шанс развития поражения легких более 25% у пациентов с нормальным обонянием в остром периоде коронавирусной инфекцией COVID-19 в 10,3 раз выше, чем у пациентов с нарушением обоняния, ДИ 5,5-19,5), большей частотой развития ринита (63,3% у больных COVID-19 с обонятельной дисфункцией против 27,8%, у больных COVID-19 без нарушения обоняния,  $p < 0,001$ ). Частота развития кашля у больных коронавирусной инфекцией COVID-19 не зависит от наличия или отсутствия обонятельной дисфункции.

**3.** Особенностью лабораторных показателей у пациентов коронавирусной инфекцией COVID-19, протекающей с обонятельной дисфункцией, в остром периоде болезни являются более низкие уровни маркёров воспаления: СРБ (показатель до 20 мг/мл регистрировался у 99% больных против 50,9%,  $p < 0.001$ ), СОЭ (средний показатель 12,6 мм/час против 24 мм/час,  $p < 0.01$ ). Установлено, что у пациентов коронавирусной инфекции COVID-19 с обонятельной дисфункцией вирусывыделение длительностью более 10 суток сохраняется у большего числа больных по сравнению с группой сравнения (57,1% против 28,8%,  $p < 0,01$ ).

**4.** У 16,7% пациентов в периоде реконвалесценции коронавирусной инфекции COVID-19 сохраняется дисфункция обоняния. Из них у 41% симптомы сохранялись от 1 недели до 1 месяца, у 38% – более 6 месяцев, в 4,3% случаев – до 3 лет. Для пациентов в периоде реконвалесценции коронавирусной инфекции и сохраняющейся обонятельной дисфункцией типично снижение аппетита (76%) и массы тела (32,8%), 67,2% – лабильность психоэмоциональной сферы. В одном случае обонятельная дисфункция привела к потере трудоспособности по специальности.

**5.** На основании разработанного способа диагностики нарушений обонятельной дисфункции, позволяющего установить не только наличие обонятельной дисфункции в периоде реконвалесценции COVID-19, но и степень их выраженности, сформулирована классификация клинических форм нарушений обонятельной функции при коронавирусной инфекции COVID-19, которая включает в себя качественные (аносмия, фантосмия и паросмия) и количественные (гипосмия, фантосмия и паросмия разной степени выраженности) характеристики, что позволяет оптимизировать схему диспансерного наблюдения пациентов с данной патологией.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

В случае наличия клинических проявлений обонятельной дисфункции при коронавирусной инфекции COVID-19 показано обследование пациента на наличие РНК вируса в биоматериале верхних дыхательных путей на 10 сутки и, в случае положительного результата, далее каждые 3 суток до получения отрицательного результата, ввиду более длительного вирусывыделения в данной когорте больных.

На амбулаторном этапе оказания медицинской помощи пациентам в периоде реконвалесценции коронавирусной инфекции, имеющим клинические проявления обонятельной дисфункции, целесообразно рассматривать осуществлять диспансерное наблюдение согласно разработанному алгоритму обследования, позволяющему провести дифференциальную диагностику причин обонятельной дисфункции (консультации терапевта, ЛОР-врача, невролога и др.), установить форму обонятельной дисфункции согласно разработанной классификации и повысить качество жизни пациентов (консультации диетолога, клинического психолога).

## **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

1. Изучение патогенетических механизмов развития обонятельной дисфункции при коронавирусной инфекции COVID-19.
2. Продолжить анализ отдалённых последствий развития обонятельной дисфункции при коронавирусной инфекции COVID-19.
3. Разработка программ реабилитации пациентов в периоде реконвалесценции коронавирусной инфекции COVID-19, протекающей с обонятельной дисфункцией.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

COVID-19 - аббревиатура от англ. COronaVirus Disease 2019 —  
коронавирусная инфекция 2019

ВАК – Высшая аттестационная комиссия

ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения

ГБУЗ «ИКБ №2 ДЗМ» – Государственное бюджетное учреждение  
здравоохранения г. Москвы «Инфекционная клиническая больница №2  
Департамента здравоохранения г. Москвы»

ДИ- доверительный интервал

ЖКТ - желудочно-кишечный тракт

КТ - компьютерная томография

МРТ - магнитно-резонансная томография

ОРВИ - острая респираторная вирусная инфекция

ОРДС - острый респираторный дистресс синдром

ОРИ - острая респираторная инфекция

ПЦР - полимеразная цепная реакция

РНК - рибонуклеиновая кислота

СОЭ - скорость оседания эритроцитов

СПИД - синдром приобретенного иммунодефицита

СРБ - С-реактивный белок

УЗИ - ультразвуковое исследование



## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sela L. Human olfaction: a constant state of change-blindness / L. Sela, N. Sobel // *Experimental brain research*. - 2010. - Vol. 205. - P. 13-29.
2. Boesveldt S. Gustatory and olfactory dysfunction in older adults: a national probability study / S. Boesveldt, ST. Lindau, MK. McClintock, T. Hummel, JN. Lundström // *Rhinology*. - 2011. - Vol. 49. - №. 3. - P. 324.
3. Bushdid C. Humans can discriminate more than 1 trillion olfactory stimuli / C. Bushdid, MO. Magnasco, LB. Vosshall, A. Keller // *Science*. - 2014. - Vol T. 343. - №. 6177. - P. 1370-2.
4. Doty R.L. The olfactory system and its disorders / R.L. Doty // *Seminars in neurology*. - 2009. - Vol. 29. - №. 01. - P. 74-81.
5. Nordin S. Complaints of olfactory disorders: epidemiology, assessment and clinical implications / S. Nordin, A. Brämerson // *Current opinion in allergy and clinical immunology*. - 2008. - Vol. 8. - №. 1. - P. 10-5.
6. 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>.
7. Радциг ЕЮ. О классификации обонятельных расстройств (по материалам отечественных и зарубежных документов) / ЕЮ. Радциг, ЕП. Осипова // *Российская оториноларингология*. - 2019. - Т. 18. - №. 3 (100). - С. 87-92.
8. Brämerson A. Prevalence of olfactory dysfunction: the Skövde population-based study / A. Brämerson, L. Johansson, L. Ek // *The Laryngoscope*. - 2004. - Vol. 114, No 4. - P. 733-737.
9. Murphy C. Prevalence of olfactory impairment in older adults / C. Murphy, C.R. Schubert, K.J. Cruickshanks // *Jama*. - 2002. - Vol. 288, No 18. - P. 2307-2312.

10. Landis B. N. A study on the frequency of olfactory dysfunction / B.N. Landis, C.G. Konnerth // *The Laryngoscope*. - 2004. - Vol. 114, No 10. - P. 1764-1769.
11. Vennemann M. M. The association between smoking and smell and taste impairment in the general population / M.M. Vennemann, T. Hummel, K. Berger // *Journal of neurology*. - 2008. - Vol. 255. - P. 1121-1126.
12. Крюков А.И. Распространенность патологии органов обоняния и вкуса в популяции города Москвы / А.И. Крюков, А.С. Лопатин, А.Э. Камалян // *Вестник оториноларингологии*. - 2001. - No 1. - С. 39-40.
13. Пискунов С.З. Клинико-функциональная характеристика нарушений обоняния в популяции крупного промышленного города: автореф. дис. ... канд. мед. наук / С.З. Пискунов. - СПб., 2012. - 24 с.
14. Eliezer M. Sudden and complete olfactory loss of function as a possible symptom of COVID-19 / M. Eliezer, C. Hautefort, A.L. Hamel // *JAMA otolaryngology–head & neck surgery*. - 2020. - Vol. 146, No 7. - P. 674-675.
15. Seiden A.M. Postviral olfactory loss / A.M. Seiden // *Otolaryngol Clin North Am* - 2004. - Vol. 37. - P. 1159–1166.
16. Henkin R.I. Hypogeusia, dysgeusia, hyposmia, and dysosmia following influenza-like infection / R.I. Henkin, A.L. Larson, R.D. Powell // *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*. - 1975. - Vol. 84, No 5. - P. 672-682.
17. Welge-Lussen A. Olfactory disorders following upper respiratory tract infections / A. Welge-Lussen, M. Wolfensberger // *Adv Otorhinolaryngol*. - 2006. - Vol. 63. - P.125–132.
18. Suzuki M. Identification of viruses in patients with postviral olfactory dysfunction / M. Suzuki, K. Saito, W.P. Min // *Laryngoscope*. - 2007. - Vol. 117. - P.272–277.
19. Rebholz H. Loss of olfactory function—early indicator for covid-19, other viral infections and neurodegenerative disorders / H. Rebholz, R.J. Braun, D. Ladage // *Frontiers in neurology*. - 2020. - Vol. 11. - P. 569333.

20. 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 // *The lancet*. - 2020. - Vol. 395, No 10223. - P. 507-513.
21. Lechien J.R. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study / J.R. Lechien, C.M. Chiesa-Estomba, D.R. De Siati // *European Archives of Oto-rhino-laryngology*. – 2020. – Vol. 277, No 8. – P. 2251-2261.
22. Vaira L.A. Olfactory and gustatory function impairment in COVID-19 patients: Italian objective multicenter-study / L.A. Vaira, C. Hopkins, G. Salzano // *Head & neck*. – 2020. – Vol. 42, No 7. – P. 1.
23. Song W. Distinct viral aerosol size distribution of SARS-CoV-2 infections based on Symptom Onsets / W. Song, H. Zhao, Z.R. Lun // *iScience*. – 2022. – Vol. 25, No 1. – P. 103711.
24. Ibekwe T.S. Systematic review and meta-analysis of smell and taste disorders in COVID-19 / T.S. Ibekwe, A.J. Fasunla, A.E. Orimadegun // *OTO open*. – 2020. – Vol. 4, No 3. – P. 2473974X20957975.
25. Lechien J.R. Prevalence and 6-month recovery of olfactory dysfunction: a multicentre study of 1363 COVID-19 patients / J.R. Lechien, C.M. Chiesa-Estomba, E. Beckers // *Journal of internal*.
26. Lee Y. Prevalence and duration of acute loss of smell or taste in COVID-19 patients / Y. Lee, P. Min, S. Lee // *Journal of Korean medical science*. – 2020. – Vol. 35, No 18.
27. T. Klopfenstein Features of anosmia in COVID-19 / T. Klopfenstein, N.J. Kadiane-Oussou, L. Toko // *Med Mal Infect*. – 2020. – Vol. 10.1016/j.medmal.2020.04.006.
28. Yan C.H. Self-reported olfactory loss associates with outpatient clinical course in COVID-19 / C.H. Yan, F. Faraji, D. Prajapati // *Int Forum Allergy Rhinol*. – 2020. – Vol. 10. – P. 821–831.

29. Vaira L.A. Anosmia and Ageusia: Common Findings in COVID-19 Patients / L.A. Vaira, G. Salzano, G. Deiana // *Laryngoscope*. – 2020. – Vol. 130, No 7. – P. 1787.
30. Le Bon S.D. Efficacy and safety of oral corticosteroids and olfactory training in the management of COVID-19-related loss of smell / S.D. Le Bon, D. Konopnicki, N. Pisarski // *Eur Arch Otorhinolaryngol*. – 2021. – Vol. 278, No 8. – P. 3113-3117.
31. Vaira L.A. Validation of a self-administered olfactory and gustatory test for the remotely evaluation of COVID-19 patients in home quarantine / L.A. Vaira, G. Salzano, M. Petrocelli // *Head & neck*. – 2020. – Vol. 42, No 7. – P. 1570-1576.
32. Anam K. Loss of smell and taste in COVID -19 infection: A systematic review and meta-analysis of predictors, prognosis, and prevalence of smell and taste disorder / K. Anam, Z. Iqbal, K.S. Banwait // *Int Forum Allergy Rhinol*. – 2022. – Vol. 12, No 4. – P. 461-470.
33. Глыбочко П.В. Клиническая характеристика 1007 больных тяжелой SARS-CoV-2 пневмонией, нуждавшихся в респираторной поддержке / П.В. Глыбочко, В.В. Фомин, С.Н. Авдеев // *Клиническая фармакология и терапия*. – 2020. – No 2. – С. 21-29.
34. Войтенков В.Б. Аносмия и агевзия у пациентов с инфекцией COVID-19 / В.Б. Войтенков, Е.В. Екушева, М.А. Бедова // *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. – 2020. – No 3. – С. 23-28.
35. Сидорович Е.А. Распространенность обонятельной и вкусовой дисфункции у лиц, перенесших COVID-19 (по результатам анкетирования) / Е.А. Сидорович, М.К. Аскерко, М.Ю. Высоцкая // *Актуальные вопросы микробиологии, иммунологии и инфектологии: сборник материалов межвузовской научно-практической конференции*. – Гродно, 2021. – Т. 29. – С. 92-94.

36. Hopkins C. Presentation of new onset anosmia during the COVID-19 pandemic / C. Hopkins, P. Surda, N. Kumar // *Rhinology*. – 2020. – Vol. 58, No 3. – P. 295-298.
37. Le Bon S.D. Psychophysical evaluation of chemosensory functions 5 weeks after olfactory loss due to COVID-19: a prospective cohort study on 72 patients / S.D. Le Bon, N. Pisarski, J. Verbeke // *Chem Senses*. – 2022.
38. Whitcroft K.L. Olfactory dysfunction in COVID-19: diagnosis and management / K.L. Whitcroft, T. Hummel // *Jama*. – 2020. – Vol. 323, No 24. – P. 2512-2514.
39. Hopkins C. Management of new onset loss of sense of smell during the COVID-19 pandemic-BRS Consensus Guidelines / C. Hopkins, M. Alanin, C. Philpott // *Clin Otolaryngol*. – 2021. – Vol. 46, No 1. – P. 16-22.
40. Politi L.S. Magnetic resonance imaging alteration of the brain in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19) and anosmia / L.S. Politi, E. Salsano, M. Grimaldi // *JAMA neurology*. – 2020. – Vol. 77, No 8. – P. 1028-1029.
41. Heneka M.T. Immediate and long-term consequences of COVID-19 infections for the development of neurological disease / M.T. Heneka, D. Golenbock, E. Latz // *Alzheimer's research & therapy*. – 2020. – Vol. 12. – P. 1-3.
42. 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 // *ACS chemical neuroscience*. – 2020. – Vol. 11, No 11. – P. 1555-1556.
43. Russell B. Anosmia and ageusia are emerging as symptoms in patients with COVID-19: What does the current evidence say? / B. Russell, C. Moss, A. Rigg // *ecancermedicalscience*. – 2020. – Vol. 14.
44. Moein S.T. Smell dysfunction: a biomarker for COVID-19 / S.T. Moein, S.M. Hashemian, B. Mansourafshar // *International forum of allergy & rhinology*. – 2020. – Vol. 10, No 8. – P. 944-950.

45. Brann D.H. Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia / D.H. Brann, T. Tsukahara, C. Weinreb // *BioRxiv*. – 2020.
46. Cooper K.W. COVID-19 and the chemical senses: supporting players take center stage / K.W. Cooper, D.H. Brann, M.C. Farruggia // *Neuron*. – 2020. – Vol. 107, No 2. – P. 219-233.
47. Hoffmann M. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor / M. Hoffmann, H. Kleine-Weber, S. Schroeder // *cell*. – 2020.
48. Zhou P. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin / P. Zhou, X.L. Yang, X.G. Wang // *nature*. – 2020. – Vol. 579, No 7798. – P. 270-273.
49. Fodouliau Expression of the SARS-CoV-2 entry proteins, ACE2 and TMPRSS2, in cells of the olfactory neuroepithelium / L. Fodouliau, et al. // *BioRxiv*. – 2020.
50. Butowt R. SARS-CoV-2: olfaction, brain infection, and the urgent need for clinical samples allowing earlier virus detection / R. Butowt, K. Bilinska // *ACS chemical neuroscience*. – 2020. – Vol. 11, No 9. – P. 1200-1203.
51. Vabret N. Immunology of COVID-19: current state of the science / N. Vabret, G.J. Britton, C. Gruber, S. Hegde, J. Kim, M. Kuksin, R. Levantovsky, L. Malle, A. Moreira, M.D. Park // *Immunity*. – 2020. – Vol. 52, No 6. – P. 910-941.
52. Ruan Q. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China / Q. Ruan, K. Yang, W. Wang, L. Jiang, J. Song // *Intensive care medicine*. – 2020. – Vol. 46, No 5. – P. 846-848.
53. Huang C. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang, Y. Wang, X. Li, L. Ren, J. Zhao, Y. Hu, Z. Cheng // *The Lancet*. – 2020. – Vol. 395, No 10223. – P. 497-506.

54. Jansen I. Automated Detection and Grading of Non-Muscle-Invasive Urothelial Cell Carcinoma of the Bladder: A Deep Learning Approach / I. Jansen, M. Lucas, J. Bosschieter // JCM. – 2020. – Vol. 9, No 6. – P. 1760.
55. Munhoz R.P. Neurological complications in patients with SARS-CoV-2 infection: a systematic review / R.P. Munhoz, J.L. Pedroso, F.A. Nascimento // Arq Neuropsiquiatr. – 2020. – Vol. 78, No 5. – P. 290-300.
56. Ackermann M. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19 / M. Ackermann, S.E. Verleden, M. Kuehnel // New England Journal of Medicine. – 2020. – Vol. 383, No 2. – P. 120-128.
57. Meinhardt J. Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19 / J. Meinhardt, J. Radke, C. Dittmayer // Nature neuroscience. – 2021.
58. 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, M. Cassell, S. Perlman // Journal of virology. – 2008. – Vol. 82, No 15. – P. 7264-7275.
59. Gelardi M. Nasal cytology: a precision medicine tool in clinical practice / M. Gelardi, M. Landi // Clinical & Experimental Allergy. – 2018. – Vol. 48, No 1. – P. 96-97.
60. Parma V. More than smell—COVID-19 is associated with severe impairment of smell, taste, and chemesthesis / V. Parma, K. Ohla, M.G. Veldhuizen // Chemical senses. – 2020. – Vol. 45, No 7. – P. 609-622.
61. Kohli P. The Association Between Olfaction and Depression: A Systematic Review / P. Kohli, B. Prem, G. Besser // Chem Senses. – 2016. – Vol. 41, No 6. – P. 479-486.
62. Rochet M. Depression, Olfaction, and Quality of Life: A Mutual Relationship / M. Rochet, L. Elkerdany, C. Smith // Brain Sci. – 2018. – Vol. 8, No 5. – P. 80.

63. Elkholi S.M.A. Impact of the smell loss on the quality of life and adopted coping strategies in COVID-19 patients / S.M.A. Elkholi, A.A. Mohamady, R.A. Elsayed // *Eur Arch Otorhinolaryngol.* – 2021. – Vol. 278, No 9. – P. 3307-3314.
64. Hummel T. Time-frequency analysis of chemosensory event-related potentials to characterize the cortical representation of odors in humans / T. Hummel, S.L. Lapid // *PloS one.* – 2012. – Vol. 7, No 8. – P. e33221.
65. Lapid H. Recording odor-evoked response potentials at the human olfactory epithelium / H. Lapid, T. Hummel // *Chemical Senses.* – 2013. – Vol. 38, No 1. – P. 3–17.
66. Liu D.T. Olfactory-related quality of life adjustments in smell loss during the Coronavirus-19 pandemic / D.T. Liu, B. Prem, G. Besser // *Am J Rhinol Allergy.* – 2022. – Vol. 36, No 2. – P. 253-260.
67. Parker J.K. Emerging Pattern of Post-COVID-19 Parosmia and Its Effect on Food Perception / J.K. Parker, L. Methven, R. Pellegrino // *Foods.* – 2022. – Vol. 11, No 7. – P. 967.
68. Sekine R. Assessment of postviral qualitative olfactory dysfunction using the short SSPaToT in patients with and without parosmia / R. Sekine, S. Menzel, A. Hähner // *Eur Arch Otorhinolaryngol.* – 2023.
69. Hunter S.R. Proof-of-concept: SCENTinel 1.1 rapidly discriminates COVID-19-related olfactory disorders / S.R. Hunter, M.E. Hannum, R. Pellegrino // *Chem Senses.* – 2023. – Vol. 48, No 1.
70. Weiss J.J. Tracking smell loss to identify healthcare workers with SARS-CoV-2 infection / J.J. Weiss, T.N. Attuquayefio, E.B. White // *PLoS One.* – 2021. – Vol. 16, No 2. – P. e0248025.
71. Gupta S. Development and validation of a novel at-home smell assessment / S. Gupta, D. Kallogjeri, N.F. Farrell // *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* – 2022. – Vol. 148, No 3. – P. 252-258.



72. Frosolini A. Magnetic resonance imaging confirmed olfactory bulb reduction in long COVID-19: literature review and case series / A. Frosolini, D. Parrino, C. Fabbris // Brain sciences. – 2022. – Vol. 12, No 4. – P. 430.

73. Войтенков В.Б. Ведение и реабилитация пациентов со стойким нарушением обоняния (гипо-и anosмией)(обзор литературы) / В.Б. Войтенков, Е.В. Екушева, Г.В. Лавренова // Нервно-мышечные болезни. – 2021. – No 2. – С. 12-16.

74. Малец Е.Л. Лечение пациентов с нарушением обоняния после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19 / Е.Л. Малец // Медицинские новости. – 2021. – No 3 (318). – С. 71-74.

75. O'Byrne L. Interventions for the treatment of persistent post-COVID-19 olfactory dysfunction / L. O'Byrne, K.E. Webster, S. MacKeith // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2022. – No 9.

76. Hura N. Treatment of post-viral olfactory dysfunction: an evidence-based review with recommendations / N. Hura, D.X. Xie, G.W. Choby // International forum of allergy & rhinology. – 2020. – Vol. 10, No 9. – P. 1065-1086.

77. Hummel T. Effects of olfactory training in patients with olfactory loss / T. Hummel, K. Rissom, J. Reden // The Laryngoscope. – 2009. – Vol. 119, No 3. – P. 496-499.

78. Addison A.B. Clinical Olfactory Working Group consensus statement on the treatment of postinfectious olfactory dysfunction / A.B. Addison, B. Wong, T. Ahmed // J Allergy Clin Immunol. – 2021. – Vol. 147, No 5. – P. 1704-1719.

79. Konstantinidis I. Use of olfactory training in post-traumatic and postinfectious olfactory dysfunction / I. Konstantinidis, E. Tsakiropoulou, P. Bekiaridou // The Laryngoscope. – 2020. – Vol. 123, No 12. – P. E85-E90.

80. Zhang B. Advancing collagen-based biomaterials for oral and craniofacial tissue regeneration / B. Zhang, Y. He, J. Liu // Collagen and Leather. – 2023. – Vol. 5, No 1. – P. 1-20.

81. Abdelalim A.A. Corticosteroid nasal spray for recovery of smell sensation in COVID-19 patients: a randomized controlled trial / A.A. Abdelalim, A.A. Mohamady, R.A. Elsayed // *Am J Otolaryngol.* – 2021. – Vol. 42, No 2. – P. 102884.
82. Vaira L.A. Objective evaluation of anosmia and ageusia in COVID-19 patients: single-center experience on 72 cases / L.A. Vaira, G. Salzano, M. Petrocelli // *Head & Neck.* – 2020. – Vol. 42, No 6. – P. 1252-1258.
83. Singh H. Relative efficacy of intra-articular injections in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis / H. Singh, D.M. Knapik, E.M. Polce // *Am J Sports Med.* – 2022. – Vol. 52. – P. 3140–3148.
84. Le Bon S.D. Efficacy and safety of oral corticosteroids and olfactory training in the management of COVID-19-related loss of smell / S.D. Le Bon, D. Konopnicki, N. Pisarski // *Eur Arch Otorhinolaryngol.* – 2021. – Vol. 278, No 8. – P. 3113-3117.
85. Reden J. Effects of olfactory training in patients with olfactory loss / J. Reden, K. Lill, T. Zahnert // *The Laryngoscope.* – 2011. – Vol. 121, No 2. – P. 262-269.
86. Wang T. Acupuncture for loss of smell and taste following COVID-19: A case report / T. Wang, S. Li, X. Yi // *Medicine.* – 2020. – Vol. 99, No 32. – P. e21442.
87. Владимирова Т.Ю. Возможности коррекции поствирусной обонятельной дисфункции при COVID-19 / Т.Ю. Владимирова, Л.А. Барышевская, А.В. Куренков // *Медицинский совет.* – 2021. – No 18. – С. 10-17.
88. Holbrook E.H. Immunohistochemical characterization of human olfactory tissue / E.H. Holbrook, B. Wu, W.T. Curry // *The Laryngoscope.* – 2011. – Vol. 121, No 8. – P. 1687-1701.
89. Huard J.M. Adult olfactory epithelium contains multipotent progenitors that give rise to neurons and non-neural cells / J.M. Huard, S.L. Youngentob, B.J.

Goldstein // Journal of Comparative Neurology. – 1998. – Vol. 400, No 4. – P. 469-486.

90. Damm M. Olfactory training is helpful in postinfectious olfactory loss: a randomized, controlled, multicenter study / M. Damm, L.K. Pikart, H. Reimann // The Laryngoscope. – 2014. – Vol. 124, No 4. – P. 826-831.

91. Meini S, Suardi LR, Busoni M, Roberts AT, Fortini A. Olfactory and gustatory dysfunctions in 100 patients hospitalized for COVID-19: sex differences and recovery time in real-life. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2020 Dec;277(12)

92. 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

93. Вспышка коронавирусной инфекции COVID-19. ВОЗ. URL: <https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>

94. Hjelmæsæth 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>

95. Andrea Giacomelli, Laura Pezzati, Federico Conti, Dario Bernacchia, Matteo Siano, Letizia Oreni, Stefano Rusconi, Cristina Gervasoni, Anna Lisa Ridolfo, Giuliano Rizzardini, Spinello Antinori, Massimo Galli, Self-reported Olfactory and Taste Disorders in Patients With Severe Acute Respiratory Coronavirus 2 Infection: A Cross-sectional Study, Clinical Infectious Diseases, Volume 71, Issue 15, 1 August 2020, Pages 889–890, <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa330>

96. Haehner A, Draf J, Dräger S, de With K, Hummel T. Predictive Value of Sudden Olfactory Loss in the Diagnosis of COVID-19. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec. 2020;82(4):175-180. doi: 10.1159/000509143. Epub 2020 Jun 11. PMID: 32526759; PMCID: PMC7360503.

97. Izquierdo-Dominguez A, Rojas-Lechuga MJ, Mullol J, Alobid I. Olfactory Dysfunction in the COVID-19 Outbreak. J Investig Allergol Clin

Immunol. 2020;30(5):317-326. doi: 10.18176/jiaci.0567. Epub 2020 May 14. PMID: 32406374.

98. Sanei-Taheri M, Mahboubi-Fooladi Z, Soleimani R. Magnetic resonance imaging of sudden-onset anosmia in COVID-19 infection. *Curr J Neurol.* 2021 Jan 4;20(1):49-51. doi: 10.18502/cjn.v20i1.6380. PMID: 38011436; PMCID: PMC8511604.

99. Sedaghat AR, Gengler I, Speth MM. Olfactory Dysfunction: A Highly Prevalent Symptom of COVID-19 With Public Health Significance. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020 Jul;163(1):12-15. doi: 10.1177/0194599820926464. Epub 2020 May 5. PMID: 32366160.

100. Rass V, Tymoszuk P, Sahanic S, Heim B, et.al.. Distinct smell and taste disorder phenotype of post-acute COVID-19 sequelae. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2023 Nov;280(11):5115-5128. doi: 10.1007/s00405-023-08163-x. Epub 2023 Sep 5. PMID: 37670171; PMCID: PMC10562286.

101. Meng X, Deng Y, Dai Z, Meng Z. COVID-19 and anosmia: A review based on up-to-date knowledge. *Am J Otolaryngol.* 2020 Sep-Oct;41(5):102581. doi: 10.1016/j.amjoto.2020.102581. Epub 2020 Jun 2. PMID: 32563019; PMCID: PMC7265845.

102. Speth MM, Singer-Cornelius T, Oberle M, Gengler I, Brockmeier SJ, Sedaghat AR. Olfactory Dysfunction and Sinonasal Symptomatology in COVID-19: Prevalence, Severity, Timing, and Associated Characteristics. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020 Jul;163(1):114-120. doi: 10.1177/0194599820929185. Epub 2020 May 19. PMID: 32423357; PMCID: PMC7240313.

103. Landis BN, Hsieh JW, Konstantinidis I, Holbrook EH, Huart C, Mori E, Hummel T. What Is Different in COVID-19-Associated Olfactory Loss from Classical Postinfectious Olfactory Impairment? *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2023;85(5):245-247. doi: 10.1159/000533228. Epub 2023 Aug 17. PMID: 37591225; PMCID: PMC10614460.

104. Glezer I, Bruni-Cardoso A, Schechtman D, Malnic B. Viral infection and smell loss: The case of COVID-19. *J Neurochem*. 2021 May;157(4):930-943. doi: 10.1111/jnc.15197. Epub 2020 Oct 12. PMID: 32970861; PMCID: PMC7537178.

105. Gary JB, Gallagher L, Joseph PV, Reed D, Gudis DA, Overdevest JB. Qualitative Olfactory Dysfunction and COVID-19: An Evidence-Based Review with Recommendations for the Clinician. *Am J Rhinol Allergy*. 2023 Jan;37(1):95-101. doi: 10.1177/19458924221120117. Epub 2022 Aug 11. PMID: 35957578; PMCID: PMC9379596.

106. Genetzaki S, Tsakiropoulou E, Nikolaidis V, Markou K, Konstantinidis I. Postinfectious Olfactory Dysfunction: Oral Steroids and Olfactory Training versus Olfactory Training Alone: Is There any Benefit from Steroids? *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2021;83(6):387-394. doi: 10.1159/000516316. Epub 2021 Jun 9. PMID: 34107478.

107. Hu B, Gong M, Xiang Y, Qu S, Zhu H, Ye D. Mechanism and treatment of olfactory dysfunction caused by coronavirus disease 2019. *J Transl Med*. 2023 Nov 17;21(1):829. doi: 10.1186/s12967-023-04719-x. PMID: 37978386; PMCID: PMC10657033.

108. Xydakis MS, Albers MW, Holbrook EH, et al. Post-viral effects of COVID-19 in the olfactory system and their implications. *Lancet Neurol*. 2021;20(9):753–761. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00182-4

109. Fortunato F, Martinelli D, Iannelli G, et al. Self-reported olfactory and gustatory dysfunctions in COVID-19 patients: a 1-year follow-up study in foggia district, Italy. *BMC Infect Dis*. 2022;22(1):77. doi: 10.1186/s12879-022-07052-8

110. Liu DT, Prem B, Besser G, Renner B, Mueller CA. Olfactory-related Quality of Life Adjustments in Smell Loss during the Coronavirus-19 Pandemic. *Am J Rhinol Allergy*. 2022 Mar;36(2):253-260. doi: 10.1177/19458924211053118. Epub 2021 Oct 27. PMID: 34704454.

111. Gane SB, Kelly C, Hopkins C. Isolated sudden onset anosmia in COVID-19 infection. A novel syndrome? *Rhinology*. 2020 Jun 1;58(3):299-301. doi: 10.4193/Rhin20.114. PMID: 32240279.
112. Auinger AB, Besser G, Liu DT, Renner B, Mueller CA. Long-term impact of olfactory dysfunction on daily life. *Wien Klin Wochenschr*. 2021 Oct;133(19-20):1004-1011. doi: 10.1007/s00508-020-01751-5. Epub 2020 Oct 21. PMID: 33084955; PMCID: PMC8500863.
113. Frasnelli J, Hummel T. Olfactory dysfunction and daily life. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2005 Mar;262(3):231-5. doi: 10.1007/s00405-004-0796-y. Epub 2004 May 5. PMID: 15133691.
114. Liu DT, Prem B, Sharma G, Kaiser J, Besser G, Mueller CA. Depression Symptoms and Olfactory-related Quality of Life. *Laryngoscope*. 2022 Sep;132(9):1829-1834. doi: 10.1002/lary.30122. Epub 2022 Mar 30. PMID: 35353380; PMCID: PMC9544892.
115. Desai M, Oppenheimer J. The Importance of Considering Olfactory Dysfunction During the COVID-19 Pandemic and in Clinical Practice. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021 Jan;9(1):7-12. doi: 10.1016/j.jaip.2020.10.036. Epub 2020 Oct 28. PMID: 33130145; PMCID: PMC7598761.
116. Yağmur AR, Akbal Çufalı Ş, Aypak A, Köksal M, Güneş YC, Özcan KM. Correlation of olfactory dysfunction with lung involvement and severity of COVID-19. *Ir J Med Sci*. 2022 Aug;191(4):1843-1848. doi: 10.1007/s11845-021-02732-x. Epub 2021 Aug 10. PMID: 34374938; PMCID: PMC8352757.