Владимирова Т.Ю. ✉, Чернышенко И.О., Куренков А.В., Галиева К.Р.
Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

Изменение обоняния при коронавирусной инфекции как индикатор легкого течения заболевания

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования – Владимирова Т.Ю.; сбор и обработка материала – Галиева К.Р.; статистическая обработка – Куренков А.В.; написание текста, редактирование – Чернышенко И.О.

Подана: 02.08.2021

Принята: 14.02.2022

Контакты: vladimirovalor@yandex.ru

Резюме

Цель. Исследование пациентов, находящихся на стационарном и амбулаторном лечении с диагнозом новой коронавирусной инфекции, на предмет изменения обонятельной функции и его связи с тяжестью заболевания.

Материалы и методы. Всего в исследовании участвовали 358 пациентов в возрасте от 18 до 95 лет. Всем пациентам была выполнена компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, взят мазок из носа и глотки ПЦР РНК COVID-19 (полимеразная цепная реакция с автоматической экстракцией рибонуклеиновой кислоты коронавирусной инфекции 2019 г.), проведено анкетирование на тему изменения обоняния и вкусовосприятия. Пациенты опрашивались дважды: в день выявления заболевания и через один месяц.

Результаты. Существует прямая зависимость ($r=0,87$) между изменением обоняния и положительным результатом мазка на COVID-19 (коронавирусная инфекция 2019 г.). Также мы выявили зависимость между гипосмией/аносмией и низким процентом поражения легких ($r=0,78$, среди пациентов молодого возраста $r=0,91$).

Заключение. Полученные данные могут использоваться врачами для выявления пациентов с бессимптомной и легкой формами COVID-19 для своевременной их изоляции и лечения.

Ключевые слова: обоняние, гипосмия, аносмия, коронавирусная инфекция, COVID-19

Vladimirova T. ✉, Chernyshenko I., Kurenkov A., Galieva K.
Samara State Medical University, Samara, Russia

Olfactory Changes in Coronavirus Infection as an Indicator of the Mild Course of the Disease

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: the concept and design of the study – Vladimirova T.; collection and processing of the material – Galieva K.; statistical processing – Kurenkov A.; writing, editing – Chernyshenko I.

Submitted: 02.08.2021

Accepted: 14.02.2022

Contacts: vladimirovalor@yandex.ru

Abstract

Purpose. To study patients undergoing inpatient and outpatient treatment with a diagnosis of a new coronavirus infection for changes in olfactory function.

Materials and methods. A total of 358 patients aged 18 to 95 years participated in the study. All the patients underwent a computer tomography (CT) scan of the chest organs and a PCR of COVID-19 RNA (polymerase chain reaction with automatic ribonucleic acid extraction of coronavirus infection 2019) smear from the nose and pharynx, a questionnaire for changes in the sense of smell and taste perception. Patients were interviewed twice: on the day of detection of the disease and after one month.

Results. It was found that there is a direct relationship ($r=0.87$) between the change in the sense of smell and the positive result of the smear on COVID-19 (coronavirus disease 2019). We also found a relationship between hypo-/anosmia and a low percentage of lung damage ($r=0.78$, among young patients $r=0.91$).

Conclusion. The obtained data can be used to identify patients with asymptomatic and mild forms of COVID-19 for timely isolation and treatment.

Keywords: olfaction, hyposmia, anosmia, coronavirus infection, COVID-19

■ ВВЕДЕНИЕ

Уже более года не только всю страну, но и весь мир волнует тяжелый острый респираторный синдром коронавируса-2 (SARS-CoV-2), который вызывает коронавирусную болезнь 2019 г. Первый пациент с данным заболеванием был зарегистрирован в городе Ухань в Китае 12 декабря 2019 г. Вирусу понадобилось меньше двух месяцев, чтобы стать чрезвычайной ситуацией международного значения, и меньше полугода, чтобы COVID-19 был признан пандемией. 9 января 2020 г. был зарегистрирован первый случай смерти от коронавирусной инфекции [2]. Высокая скорость распространения, большой процент летальности приводили в недоумение все мировое сообщество. Главной проблемой в диагностике и лечении была неизвестность.

До существующей пандемии было выделено 6 серотипов коронавируса. Из них печально известны были 2 штамма – SARS-CoV и MERS-CoV (Ближневосточный респираторный коронавирусный синдром), которые вызвали эпидемии с большим количеством неблагоприятных исходов [10]. SARS-CoV-2 – причина развития

острого инфекционного заболевания COVID-19. SARS-CoV-2 относится к семейству Betacoronavirus, является одноцепочечным РНК-содержащим вирусом.

Учитывая патогенез COVID-19, можно выделить следующие преобладающие симптомы, характерные для коронавирусной инфекции: лихорадка, кашель, одышка, миалгия, артралгия, гипогевзия, гипосмия, anosmia, нарушение функций желудочно-кишечного тракта, депрессия и изменения со стороны центральной нервной системы (более поздние проявления, являющиеся скорее осложнениями или последствиями перенесенной вирусной инфекции) [3, 7].

Из вышеперечисленных симптомов можно особо выделить гипосмию, anosmiю и гипогевзию как источники постоянных размышлений врачей и ученых. Вероятной причиной потери вкуса и обоняния является повреждение рецепторных клеток обонятельного нейроэпителия. Обонятельный эпителий, выстилающий обонятельную область носа, имеет толщину 100–150 мкм и содержит зрелые обонятельные сенсорные нейроны, расположенные между ними опорные клетки, которые, помимо опорной, выполняют фагоцитарную, секреторную функции, и базальные стволовые клетки, необходимые для непрерывного обновления популяции обонятельных сенсорных нейронов. Выявлено, что вирус COVID-19 не действует на сами сенсорные нейроны, он нацеливается на опорные и стволовые клетки, в результате инфицирования которых у пациентов нарушается восприятие запахов вплоть до полного их отсутствия. Также, возможно, повреждение опорных клеток в обонятельном эпителии может вызывать удаление обонятельных жгутиков с поверхности сенсорных нейронов, исключая возможность их взаимодействия с обонятельным стимулом с последующим нарушением всей архитектуры обонятельного эпителия [1, 6].

Полагают, что при обонятельной дисфункции вирус SARS-CoV-2 первоначально локализуется и задерживается в верхних дыхательных путях, способствуя тем самым более легкому течению заболевания, снижая риск пневмонии [1].

Также некоторыми авторами было отмечено, что anosmia проявляется либо на ранней стадии заболевания, либо у пациентов с легкой формой заболевания или без конституциональных симптомов [4, 9].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявить взаимосвязь между потерей обоняния и степенью тяжести заболевания при COVID-19.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании участвовали 358 пациентов с установленным на основании клинических рекомендаций диагнозом «коронавирусная инфекция» (вирус идентифицирован или диагноз поставлен на основании клинико-диагностических наблюдений) в возрасте 18–95 лет, 169 мужчин и 189 женщин. Из них на стационарном лечении находились 274 человека, 84 человека лечились в амбулаторных условиях. Всем пациентам была выполнена КТ органов грудной клетки, взят мазок из носо-/ротоглотки ПЦР для определения РНК COVID-19. У пациентов с отрицательным результатом мазка определялись иммуноглобулины класса М к SARS-CoV-2. В исследование включались пациенты с титром антител более 1/4. Оценка изменения обоняния и вкусовосприятия производилась анамнестически. Пациенты опрашивались с

помощью разработанной нами анкеты дважды: в начале заболевания и через один месяц от начала заболевания.

Результаты исследования обрабатывались с помощью программ Microsoft Excel и Statistica 13.0. Оценка статистической значимости проведена с помощью критерия Пирсона и расчетом достоверности различий по критерию Стьюдента при известном числе наблюдений n (различия считались достоверными при $p < 0,05$, $p < 0,01$).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Все пациенты были разделены на 2 группы: пациенты, имеющие $< 50\%$ поражения легких (263 человека), и пациенты, имеющие $\geq 50\%$ поражения (95 человек). Далее пациенты были разделены в зависимости от результата мазка (группы представлены в табл. 1).

Мы отметили тот факт, что в группе 1 частота встречаемости положительного результата теста ПЦР коррелирует с процентом поражения легких ($r = 0,78$): чем меньше процент поражения, тем более вероятен положительный результат мазка, особенно среди пациентов молодого возраста ($r = 0,91$). Также необходимо отметить, что в группе 2 в большинстве случаев результат мазка отрицательный.

Для того чтобы оценить взаимосвязь изменения обоняния и положительного результата теста, группы 1 и 2 были разделены в зависимости от результатов ПЦР (табл. 1). В группе А частота встречаемости изменения обоняния составила 72% (114 человек), в группе В – 11% (11 человек). При этом в группе А пациенты отмечали anosmia в 57% случаев (65 человек), изменение обоняния было у 43% пациентов (49 человек), причем 27 пациентов отметили умеренно выраженное снижение, у 7 пациентов было легкое снижение обоняния. В данной группе мы выявили прямую корреляцию ($r = 0,87$) между положительным результатом мазка и степенью потери обоняния. В группе С у 6 пациентов в анамнезе было снижение обоняния (у 4 пациентов умеренно выражено, у 1 пациента легкое снижение). В группе D пациенты не отмечали изменения обоняния. Из полученных данных можно сделать вывод о том, что наличие anosmia или гипосмии является одним из ведущих симптомов коронавирусной инфекции у пациентов с положительным результатом теста.

Далее все пациенты были разделены на возрастные группы (согласно классификации ВОЗ). Внутри возрастных групп пациенты были разделены в зависимости от объема поражения легких и результата ПЦР (табл. 2).

У пациентов молодого возраста с положительным результатом ПЦР обоняние изменялось в 93% случаев (67 пациентов). В 65% случаев была anosmia, в 35% случаев обоняние снижалось (у 3 пациентов легкое снижение обоняния, у 8 – умеренно

Таблица 1
Группы пациентов по объему поражения легких и результату мазка
Table 1
Patient groups by lung damage volume and smear result

	Результат мазка ПЦР
% поражения менее 50 ($n=263$) (группа 1)	РНК COVID-19 определяется ($n=159$) (группа А)
	РНК COVID-19 не определяется ($n=104$) (группа В)
% поражения 50 и более ($n=95$) (группа 2)	РНК COVID-19 определяется ($n=17$) (группа С)
	РНК COVID-19 не определяется ($n=78$) (группа D)

Таблица 2

Группы пациентов в зависимости от возраста, процента поражения легких на КТ и результата ПЦР

Table 2

Groups of patients depending on age, percentage of lung damage on CT and PCR results

Возрастная группа	Объем поражения по данным КТ	Результат ПЦР
Молодой возраст (18–44 года), n=90	<50% n=79	«+» n=72
	≥50% n=11	«-» n=18
Средний возраст (45–59 лет), n=98	<50% n=68	«+» n=39
	≥50% n=30	«-» n=59
Пожилой возраст (60–70 лет), n=94	<50% n=66	«+» n=30
	≥50% n=28	«-» n=64
Старческий возраст (71–95 лет), n=76	<50% n=48	«+» n=24
	≥50% n=28	«-» n=52

выраженное, у 12 – выраженное снижение обоняния). При этом изменение обоняния сопровождалось изменением вкусовосприятия у 52 пациентов (72%). Катаральные явления (сухость и зуд в носу) отмечали 12 пациентов (13%). В случае отрицательного результата ПЦР обоняние и вкусовосприятие ни у кого не изменялись. Жалобы на сухость и зуд в носу не предъявлял ни один пациент. У пациентов среднего возраста обоняние изменялось в 25% случаев. Причем в группе пациентов с положительным результатом мазка обоняние изменилось у 64% пациентов. Среди лиц пожилого возраста жалобы на изменение обоняния предъявляли 17 человек (из них у 16 пациентов умеренное снижение обоняния, аносмия – у 1 пациента), причем у всех из них было выявлено поражение легких 40 и менее процентов. Среди пациентов старческого возраста у 68% (52 человека) выявлялся отрицательный мазок и всего один пациент с положительным результатом ПЦР предъявлял жалобы на легкое снижение обоняния без изменения вкусовосприятия (у пациента в анамнезе сахарный диабет 2-го типа).

Зависимость изменения обоняния от возраста пациента

The dependence of the change in the sense of smell on the age of the patient

Далее мы решили изучить гендерные особенности течения заболевания. Всего нами были обследованы 189 женщин и 169 мужчин. У женщин обоняние изменялось в 51% случаев, среди мужчин обоняние изменялось у 37 пациентов (22%). Рассмотрев полученные данные подробнее, мы выяснили, что изменение обоняния встречалось чаще у женщин, чем у мужчин. Помимо этого, у женщин преобладают явления аносмии (76% случаев), в то время как у мужчин чаще выявлялась умеренно выраженная гипосмия (83%). Наши данные соотносятся с данными исследований, проведенных в других странах, что говорит о необходимости дальнейшего изучения гендерных особенностей изменения обоняния при коронавирусной инфекции [5, 8].

Анализ данных анкетирования, проведенного через 1 месяц с момента начала заболевания, показал, что у молодых пациентов с явлениями умеренно выраженной гипосмии обоняние восстанавливается практически полностью, пациенты отмечали, что начали ощущать низкоконцентрированные запахи (аромат цветов, чая, легкие духи). Пациенты с аносмией через месяц после заболевания начали чувствовать запахи кофе, чеснока, валерианы, нашатырного спирта. У 6 пациентов на момент опроса сохранялись жалобы на аносмию, однако у данных лиц имелся сахарный диабет. Вероятно, обоняние пациентов с данной патологией восстанавливается дольше, чем у пациентов, не имеющих диабета в анамнезе. В группе лиц средней возрастной категории пациенты с аносмией отмечали сохранение симптомов, как и пациенты с умеренно выраженной гипосмией, причем улучшение обоняния чаще отмечали пациенты без сахарного диабета. Таким образом, можно предположить, что у пациентов молодого возраста обоняние восстанавливается быстрее, чем у пациентов старшего возраста, однако следует учитывать наличие сопутствующих заболеваний.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мы выявили связь между клиническим проявлением коронавирусной инфекции в виде изменения обоняния и вкуса с положительным результатом ПЦР и сравнительно небольшим процентом поражения легких на КТ. Можно предположить, что положительный результат мазка ПЦР из рото-/носоглотки и явления гипосмии/аносмии являются благоприятным прогностическим признаком, так как они коррелируют с меньшим поражением легких, чем у пациентов с отрицательным результатом мазка без жалоб на изменение вкуса и обоняния, что было доказано нашими зарубежными коллегами в исследованиях [4, 9]. Мы надеемся, что полученные нами данные могут способствовать более быстрому выявлению пациентов с легкой формой течения коронавирусной инфекции, своевременной их изоляции, при необходимости назначению дополнительных методов обследования и лечения. Так как анкетирование проводится дистанционно, это может облегчить работу врачам, работающим с коронавирусной инфекцией, предоставит возможность назначать терапию эмпирически и в дальнейшем наблюдать течение заболевания, проявление гипосмии/аносмии и своевременно направлять пациентов на реабилитацию.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bigday E.V., Samoilov V.O. (2020) Olfactory dysfunction as an indicator of early coronavirus infection. *Integrative physiology*, no 3, pp. 187–195. (in Russian)
2. Burki T.K. (2020) Coronavirus in China. *The Lancet. Respiratory medicine*, no 8 (3), pp. 238.
3. Croy I., Nordin S., Hummel T. (2014) Olfactory disorders and quality of life – an updated review. *Chem Senses*, no 39 (3), pp. 185–194.
4. Hariyanto T.I., Rizki N.A., Kurniawan A. (2021) Anosmia/Hyposmia is a Good Predictor of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection: A Meta-Analysis. *Int. Arch. Otorhinolaryngol.*, no 25 (1), pp. 170–174.
5. Lechien J.R., Chiesa-Estomba C.M., De Siati D.R., Horoi M., Le Bon S.D., Rodriguez A., Dequanter D., Blecic S., El Afia F., Distinguin L., Chekkoury-Idrissi Y., Hans S., Delgado I.L., Calvo-Henriquez C., Lavigne P., Falanga C., Barillari M.R., Cammaroto G., Khalife M., Leich P., Saussez S. (2020) Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *European archives of oto-rhino-laryngology: official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology – Head and Neck Surgery*, no 277 (8), pp. 2251–2261.
6. Lin B., Coleman J.H., Peterson J.N. (2017) Injury induces endogenous reprogramming and dedifferentiation of neuronal progenitors to multipotency. *Cell Stem Cell*, no 21 (6), pp. 761–774.
7. Mao L., Jin H., Wang M. (2020) Neurological manifestations of hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Neurology*, no (77) 6, pp. 683–690.
8. Meini S., Suardi L.R., Busoni M., Roberts A.T., Fortini A. (2020) Olfactory and gustatory dysfunctions in 100 patients hospitalized for COVID-19: sex differences and recovery time in real-life. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.*, no 277 (12), pp. 3519–3523.
9. Xydakis M.S., Dehgani-Mobaraki P., Holbrook E.H. (2020) Smell and taste dysfunction in patients with COVID-19. *The Lancet Infectious Diseases*, no 20 (9), pp. 1015–1016.
10. Zumla A., Hui D.S., Perlman S. (2015) Middle East respiratory syndrome. *Lancet*, no 386, pp. 995–1007.