

Современные методы диагностики и лечения пациентов с ковидной и постковидной аносмией

Г.В. Лебедева[✉], <https://orcid.org/0000-0002-9697-2597>, gde12@yandex.ru

С.В. Морозова, <https://orcid.org/0000-0003-1458-6279>, doctormorozova@mail.ru

Л.В. Селезнева, <https://orcid.org/0000-0002-5296-0463>, lily.selezneva@gmail.com

М.В. Свистушкин, <https://orcid.org/0000-0002-8552-1395>, swistushkin@yandex.ru

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

С 2019 г. во всем мире возрос интерес к коронавирусной инфекции в связи с возникновением нескольких вспышек пандемии, ассоциированных с данной группой возбудителей. Всего в XXI в. было зарегистрировано 3 вспышки пандемий, причиной которых являлись новые штаммы коронавирусов: MERS-CoV, SARS-CoV и SARS-CoV-2. Среди них лидером по распространенности, возникновению тяжелых респираторных осложнений и летальности является SARS-CoV-2. SARS-CoV-2 – это возбудитель коронавирусной болезни 2019 г., а именно COVID-19. COVID-19 – это заболевание, характеризующееся острым респираторным вирусным синдромом, передающееся воздушно-капельным путем. Клиническое течение COVID-19 существенно различается от пациента к пациенту и может варьировать от бессимптомного течения до тяжелого. Одним из распространенных симптомов проявления COVID-19 является расстройство обоняния. В данной статье рассмотрен патогенез и клиническое течение коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, для выявления причин, приводящих к расстройствам обоняния. Также проведен анализ существующих методов диагностики нарушений обоняния и их лечения. Рассмотрены актуальные гипотезы патогенеза возникновения вирусной аносмии при COVID-19 и новый взгляд на актуальность данной проблемы среди населения во всем мире. В статье проведен анализ научных данных по проблеме аносмии при коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, исследованы современные методы диагностики, освещены принципы лечения пациентов с постковидной аносмией и представлены перспективы дальнейших исследований по данной проблеме.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, аносмия, диагностика аносмии, лечение аносмии, обонятельные тесты, обонятельные нарушения

Для цитирования: Лебедева Г.В., Морозова С.В., Селезнева Л.В., Свистушкин М.В. Современные методы диагностики и лечения пациентов с ковидной и постковидной аносмией. *Медицинский совет.* 2023;17(7):26–32. <https://doi.org/10.21518/ms2023-048>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Modern methods of diagnosis and treatment of patients with COVID and post-COVID anosmia

Gaya V. Lebedeva[✉], <https://orcid.org/0000-0002-9697-2597>, gde12@yandex.ru

Svetlana V. Morozova, <https://orcid.org/0000-0003-1458-6279>, doctormorozova@mail.ru

Liliya V. Selezneva, <https://orcid.org/0000-0002-5296-0463>, lily.selezneva@gmail.com

Mikhail V. Svistushkin, <https://orcid.org/0000-0002-8552-1395>, swistushkin@yandex.ru

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Since 2019, the interest in coronavirus infection has increased worldwide due to the emergence of several pandemic outbreaks associated with this group of pathogens. In total, 3 outbreaks of pandemics were registered in the 21st century, caused by new strains of coronaviruses: MERS-CoV, SARS-CoV and SARS-CoV-2. Among them the leader in prevalence, occurrence of severe respiratory complications and mortality is SARS-CoV-2. SARS-CoV-2 is the causative agent of the coronavirus disease of 2019. COVID-19 is a disease characterized by acute respiratory viral syndrome, transmitted by airborne droplets. The clinical course of COVID-19 varies significantly from patient to patient and can range from asymptomatic to severe forms. One of the common symptoms of the manifestation of COVID-19 is a smell disorder. The pathogenesis and clinical course of coronavirus infection caused by SARS-CoV-2 were examined to identify the causes leading to olfactory disorders in the manuscript. The analysis of existing methods for the diagnosis of olfactory disorders and their treatment was also carried out. The content of the article includes current hypotheses of the pathogenesis of viral anosmia in COVID-19 and a new look at the relevance of this problem among the population around the world. The article analyzes scientific data on the problem of anosmia in coronavirus infection caused by SARS-CoV-2, investigates modern diagnostic methods, highlights the principles of treatment of patients with post-COVID anosmia and presents prospects for further research on this problem.

Keywords: coronavirus infection, anosmia, diagnosis of anosmia, anosmia treatment, olfactory test, olfactory disorders

For citation: Lebedeva G.V., Morozova S.V., Selezneva L.V., Svistushkin M.V. Modern methods of diagnosis and treatment of patients with COVID and post-COVID anosmia. *Meditinskii Sovet*. 2023;17(7):26–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-048>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Острые инфекции дыхательных путей являются самой распространенной группой заболеваний среди людей обоего пола и разного возраста [1]. Причиной возникновения данной группы инфекций могут являться различные бактерии и вирусы: *Streptococcus pneumonia*, *Haemophilus influenzae*, адено-, энтеро-, риновирусы, респираторно-синцитиальный вирус, вирусы гриппа А и В, коронавирусы и др. [2]. Однако не все группы перечисленных микроорганизмов обладают достаточной контагиозностью, чтобы стать причиной возникновения эпидемий и пандемий. К наиболее опасным вирусам, вызывающим высокую смертность и тяжелые респираторные осложнения, относят вирусы гриппа, респираторно-синцитиальный вирус и коронавирусы.

По последним данным в XXI в. было зафиксировано 3 смертельных пандемии, которые были ассоциированы с семейством коронавирусов. Причиной их возникновения послужили новые штаммы коронавирусов – MERS-CoV, SARS-CoV и SARS-CoV-2 [1]. Среди них SARS-CoV-2 является лидером по распространенности, возникновению тяжелых респираторных осложнений и летальности.

30 января 2020 г. Всемирная организация здравоохранения объявила чрезвычайную ситуацию в связи с выявленной вспышкой новой коронавирусной инфекции, а именно вирусом SARS-CoV-2 в городе Ухань (Китай) [3, 4].

По статистическим данным от 22 ноября 2020 г. SARS-CoV-2 охватил более 200 стран, был выявлен 57 639 631 случай, а 1 373 294 завершились летальным исходом [5]. В связи с тем что число заболевших неуклонно росло

по всему миру, а вакцина от коронавирусной инфекции отсутствовала, в каждой стране были предприняты меры по сдерживанию распространения SARS-CoV-2: введение ограничений на передвижение, отслеживание контактов людей с уже инфицированными, социальное дистанцирование, раннее выявление случаев заболевания с помощью тестирования, соблюдение необходимых правил гигиены [6]. Но, несмотря на предпринятые меры по ликвидации заболевания, вирусная инфекция продолжает распространяться по всем миру и проявляться разной степенью клинического течения. Именно поэтому важен комплексный подход к изучению особенностей клинического течения, диагностике и лечению данного заболевания для решения указанной проблемы [7].

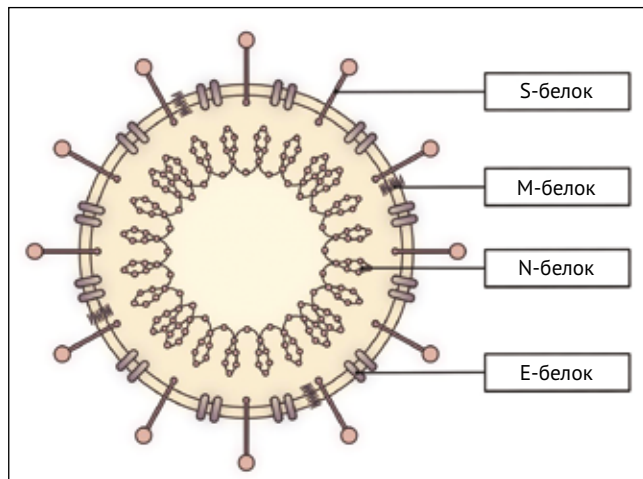
ПАТОГЕНЕЗ И КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ АНОСМИИ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

COVID-19 – это заболевание, характеризующееся острым тяжелым респираторным вирусным синдромом, который обусловлен наличием в организме вируса SARS-CoV-2 [8]. Исследования SARS-CoV-2 были начаты еще в самые первые дни возникновения инфекции в Китае. Вирус имеет округлую форму, а его структура сопоставима с вирусами семейства Coronaviridae.

Коронавирусы представляют собой большое семейство одноцепочных РНК-вирусов, которые включают роды альфа, бета, гамма и дельта с различной степенью патогенности и иммуногенности. SARS-CoV-2 принадлежит к роду бета-коронавирусов и в отличие от других не только поражает дыхательные пути, но и вызывает внелегочные патологии. К ним относится диарея, почечная и печеночная недостаточность, полиорганная дисфункция и др. [9]. В своей структуре он содержит 4 ключевых белка: спайковый белок (S-белок), белок малой оболочки (Е-белок), матричный белок (М-белок) и белок нуклеокапсида (N-белок). Среди них ведущим и отвечающим за проникновение вируса в соматическую клетку является S-белок. Он включает две субъединицы – S1 и S2. S1-субъединица отвечает за первичный контакт вируса с клеткой и обуславливает способность вируса взаимодействовать с определенным типом соматических клеток. S2-субъединица отвечает за проникновение вируса в клетку путем слияния с клеточной мембраной и высвобождения нуклеокапсида в цитоплазму (рисунок) [10].

Основным путем передачи коронавирусной инфекции является воздушно-капельный. Вирус передается через дыхательные капли, которые вырабатываются и выделяются инфицированными людьми при чихании и кашле. Обнаружение SARS-CoV-2 в фекалиях пациентов

● **Рисунок.** Структурная организация белков SARS-CoV-2
● **Figure.** Structural organization of SARS-CoV-2 proteins



также не исключает наличия фекально-орального способа передачи инфекции [11]. Вирус SARS-CoV-2 имеет инкубационный период, вероятно, от 2 до 14 дней и передается от инфицированного человека к здоровому предположительно на 5-й день заболевания [12]. Клиническое течение COVID-19 существенно различается от пациента к пациенту и может варьировать от бессимптомного до тяжелого течения.

Все симптомы, выявленные у пациентов с COVID-19, можно разделить на две группы – распространенные и нераспространенные. К распространенным относятся расстройства обоняния, лихорадка, кашель, усталость, одышка; к нераспространенным – тошнота, рвота, диарея, желудочно-кишечные осложнения [13]. При самообращении около 47% пациентов с COVID-19 предъявляли жалобы на наличие расстройств обоняния [14], среди которых у пациентов чаще всего наблюдаются гипосмия, паросмия, фантосмия и аносмия [15]. Гипосмия – это снижение обонятельной функции [16], паросмия – это искаженное восприятие аромата [17], фантосмия – это обонятельная галлюцинация, когда человек чувствует запах, которого на самом деле нет [18], аносмия – полное отсутствие обонятельной функции [16]. При этом доля наличия аносмии у пациентов с COVID-19 варьирует от 22 до 68% [19]. В большинстве клинических исследований также сообщается, что аносмия сопровождается дисгевзией – нарушением вкусового восприятия [20, 21].

Аносмия при SARS-CoV-2 имеет несколько уникальных особенностей. К ним относят высокую распространенность, короткую продолжительность, внезапное появление без сопутствующих симптомов заложенности носа и ринореи. Часто аносмия является единственным признаком наличия данной инфекции у пациента. Расстройство обоняния длится от нескольких дней до 2 нед., в большинстве случаев самостоятельно разрешается на 7–10-й день болезни [22].

На данный момент существует множество различных гипотез, обуславливающих возникновение аносмии при COVID-19. Одной из них является участие рецептора ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2) обонятельного эпителия, который играет важную роль в проникновении вируса в клетки. Предполагается, что вирус SARS-CoV-2 вызывает аносмию путем связывания с рецептором ACE2 на sustentacularных клетках и железах Боумена, что приводит к их повреждению. Sustentacularные клетки являются поддерживающими клетками обонятельного эпителия, которые обеспечивают его питание. При повреждении sustentacularных клеток разрушается структурная организация обонятельного эпителия, что приводит к расстройству обоняния [23]. Из-за наличия этих рецепторов на клетках, расположенных не только в полости носа, но и в легких, сердце, почках, центральной нервной системе, эта гипотеза также подтверждает вероятность мульти-системного поражения при COVID-19 [24].

Другим возможным механизмом возникновения аносмии является высвобождение цитокинов во время воспалительного ответа организма на вирусную инфекцию. Одним из ведущих цитокинов является фактор некроза опухоли альфа (TNF- α). TNF- α приводит к повреждению

обонятельного эпителия, что приводит к дисфункции сенсорных одорантных нейронов, участвующих в пути передачи информации об одоранте к обонятельному центру головного мозга. Но данная гипотеза является сомнительной, поскольку на полное восстановление сенсорных обонятельных нейронов требуется около 15 дней, а симптомы проявления аносмии у большинства пациентов исчезают значительно быстрее [23].

Следующей из возможных гипотез является физическая обструкция обонятельной расщелины, которая может препятствовать доступу одоранта к обонятельному эпителию. Однако после проведения клинических исследований в Германии были получены неоднозначные результаты [25]. В исследовании приняли участие 16 пациентов, оценка была произведена с помощью компьютерной томографии околоносовых пазух. Было обнаружено, что у 7 пациентов путь к обонятельной расщелине не нарушен, в то время как у 9 пациентов имелись признаки полной или частичной обструкции. Все вышесказанное свидетельствует о том, что обструкция обонятельной расщелины может послужить причиной возникновения аносмии, но не является полным подтверждением данной этиологии для всех пациентов [25].

Также в Китае было выдвинуто предположение о том, что причиной аносмии могут являться изменения в обонятельных ресничках нейросенсорной обонятельной клетки. После проведенных исследований была отмечена экспрессия вируса COVID-19 в мерцательных эпителиальных клетках носа, обнаружен белок Nsp13, который конкурирует с эндогенными партнерами по связыванию белков centrosомы и повреждает физиологические взаимодействия в структуре ресничек [26].

Еще одним исследованием, направленным на изучение патогенеза, была оценка влияния инфекции на обонятельную луковицу. Исследование было проведено в Бразилии в 2020 г., в котором приняли участие 5 пациентов, инфицированных SARS-CoV-2. Всем пациентам была выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга и дана оценка состояния обонятельной луковицы. У всех пациентов была обнаружена гиперинтенсивность обонятельной луковицы, что предположительно является микрокровоизлиянием. Итоги исследования дают потенциал к дальнейшему изучению с более расширенной выборкой и оценкой значимости выполнения МРТ головного мозга в качестве диагностического исследования у пациентов с COVID-19 [27].

В настоящее время причина возникновения аносмии у пациентов с COVID-19 до конца не изучена. Существует множество различных гипотез: участие ACE2, интерлейкина 6, местное воспаление в эпителии носа, ранний апоптоз обонятельных клеток, внутриклеточные изменения в ресничках обонятельного эпителия и др. Также нельзя полностью исключить обструкцию обонятельной расщелины вследствие отека слизистой оболочки полости носа.

В связи с тем что единого подтвержденного механизма возникновения аносмии на данный момент не существует, лечение и диагностика воздействуют на разные звенья возможной патологической цепочки.

СОВРЕМЕННЫЕ СПОСОБЫ ДИАГНОСТИКИ АНОСМИИ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

В настоящее время существует множество различных способов диагностики anosмии у пациентов с COVID-19. Диагностика anosмии проводится в несколько этапов.

Для начала у каждого пациента необходимо верифицировать наличие инфекции, а именно вируса SARS-CoV-2. Золотым стандартом диагностики является молекулярный тест полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) [28, 29]. Этот тест направлен на обнаружение РНК вируса в мазках из носоглотки, мокроте и бронхиальном аспирате. При проведении теста необходимо учитывать, что он может быть ложноотрицательным, если количество вирусного генома недостаточно или этап репликации вирусного генома пропущен [30]. К более быстрым, простым и точным методам диагностики относится серологическое тестирование продукции IgM и IgG в ответ на вирусную инфекцию. С помощью этого диагностического метода можно не только подтвердить результаты ОТ-ПЦР, но и выявить наличие вирусной инфекции у пациента с ложноотрицательными результатами [31]. После подтверждения у пациента наличия вирусной инфекции SARS-CoV-2 необходимо приступить ко второму диагностическому этапу, а именно выявлению и подтверждению anosмии.

Для проведения второго этапа существует множество различных тестов. По последним данным, руководствуясь уже проведенными клиническими исследованиями, в диагностике anosмии при коронавирусной инфекции используют психофизические диагностические тесты расстройств обоняния [32]. Во время психофизического теста пациенту представляют сенсорный стимул (запах), который оценивается им субъективно, исходя из аспекта собственного восприятия. Этот вид диагностики способен оценить несколько типов функций обонятельного анализатора. К ним относят порог, идентификацию и дискриминацию. Порогом является способность человека почувствовать минимальную концентрацию запаха, идентификацией – способность человека идентифицировать запах, дискриминацией – способность человека отличить один запах от другого [33]. Психофизическим тестом можно оценить одну или сразу несколько функций.

Лидером среди психофизических тестов, которые были использованы в диагностике у пациентов с COVID-19, является Sniffin' Sticks test. Этот немецкий обонятельный тест представлен набором маркеров, в каждом из которых находится определенный запах. С его помощью можно оценить все 3 типа функций обонятельного анализатора, поэтому тест включает в себя 3 этапа. На 1-м этапе проводится оценка порога обоняния с помощью вещества n-бутанол, который представлен в разных разведениях, начиная с концентрации 4%. Всего этап включает 48 маркеров или 16 триплетов. Каждый триплет представлен тремя маркерами: в двух вещество отсутствует, а в третьем – n-бутанол. Пациенту необходимо распознать маркер с веществом. На 2-м этапе проводится оценка способности дифференцировать аромат. Этап содержит также 16 триплетов, в каждом триплете по три маркера. В двух маркерах

одинаковое вещество, а в третьем маркере вещество отличается. Задача – дифференцировать отличающийся аромат. С помощью 3-го этапа проводится оценка способности идентифицировать аромат, которая включает всего 16 маркеров, не разделенных на триплеты. В каждом маркере содержится определенный аромат. К каждому маркеру пациенту предлагается список из 4 вариантов ответа, необходимо выбрать правильный, а именно название аромата, который находится в маркере. С помощью Sniffin' Sticks test можно не только выявить у пациента наличие anosмии, но и оценить в динамике результаты лечения [34].

В диагностике обонятельных расстройств у пациентов с COVID-19 также используется не менее популярный психофизический обонятельный тест UPSIT (University of Pennsylvania Smell Identification Test, Университет Пенсильвании, США). С помощью UPSIT можно оценить только одну способность – идентифицировать запах. Тест представлен в виде 4 буклетов, на каждой странице которого содержится аромат. Всего в тесте 40 запахов. К каждому запаху также предложено 4 варианта ответа, из которых пациенту необходимо выбрать правильный. В связи с тем что для диагностики anosмии необходима обязательная оценка пороговой способности обонятельного анализатора, UPSIT больше подходит для диагностики других расстройств обоняния при COVID-19, к примеру, паросмий (искажения запахов) [35].

Из психофизических тестов, которые включают оценку пороговой способности обонятельного анализатора, можно выделить Connecticut Olfactory Test (CCCRC – Connecticut Chemosensory Clinical Research Center) [36]. Этот тест состоит из двух этапов. На первом этапе пациенту предлагаются две стеклянные бутылочки: одна содержит n-бутанол, другая без запаха. N-бутанол, также как и в немецком аналоге Sniffin' Sticks test, представлен в разных разведениях. На втором этапе пациенту также предлагаются запахи для оценки способности идентифицировать аромат и список возможных вариантов ответов. Connecticut Olfactory Test (CCCRC) также можно использовать для диагностики anosмий у пациентов с COVID-19 [37].

Для оценки обонятельных расстройств применялись и другие психофизические тесты, в основном это сокращенные версии тестов UPSIT и Sniffin' Sticks test: Brief Smell Identification Test (BSIT), 16 items Sniffin' Sticks test (16 маркеров этапа идентификации). Однако для полной оценки функций обонятельного анализатора, наличия или отсутствия у пациента anosмии необходимо использовать психофизические тесты, которые оценивают и пороговую способность, и способность идентифицировать запах [32].

ЛЕЧЕНИЕ КОВИДНОЙ И ПОСТКОВИДНОЙ АНОСМИИ У ПАЦИЕНТОВ

Одним из предложенных вариантов лечения ковидной и постковидной anosмии являются пероральные и интраназальные глюкокортикоиды. В основном для лечения использовались мометазона фураат, бетаметазон, преднизолон.

После проведения клинических исследований в Ираке результаты получились двоякими, а доказательства по применению глюкокортикоидов – низкими. При проведении в 2021 г. плацебо-контролируемых исследований было обнаружено, что интраназальные глюкокортикоиды не только не оказывают улучшающего эффекта, но и, возможно, замедляют регенерацию обонятельного эпителия [38]. В то же время в Индии были получены обратные результаты. В клиническом исследовании приняли участие 120 чел., в качестве лекарственного препарата был использован флутиказон. По результатам проведенного исследования после введения интраназально указанного препарата на 5-й день отмечалось улучшение функции обонятельного анализатора [39].

К потенциальным фармакологическим методам лечения были отнесены еще несколько препаратов. К их числу относится интраназальный инсулин, который обладает нейропротекторным действием и ускоряет регенерацию слизистой оболочки. В Египте были разработаны специальные инсулиновые пленки и проведены клинические исследования по оценке их эффективности при лечении anosмии. В исследовании приняли участие 40 чел. с расстройством обоняния, 20 из которых получали лечение в виде интраназальных инсулиновых пленок. Быстрорастворимые пленки инсулина были нанесены в область обонятельной щели при помощи эндоскопа 30°. По результатам проведенного исследования было отмечено улучшение по сравнению с контрольной группой [40].

Также изучалось влияние таких препаратов, как кофеин, цинк, интраназальный витамин А, пентоксифиллин, миноциклин, статины и др., на anosмию у пациентов с COVID-19. В результате исследования ученые пришли к выводу, что вышеуказанные препараты либо показали низкий уровень эффективности в лечении anosмии, либо обладали низкой доказательной базой для использования в клинической практике [41].

К многообещающим методам лечения постковидной anosмии относится обонятельная тренировка [42, 43], во время которой пациенту проводится ежедневное воздействие на обонятельный анализатор рядом различных

запахов. К примеру, в Канаде было проведено пилотное исследование влияния обонятельных тренировок на постковидные расстройства обоняния. В обонятельную тренировку были включены 4 аромата: роза, апельсин, гвоздика и эвкалипт. Пациенту необходимо было вдыхать каждый из ароматов по 5 мин 2 раза в день. Результаты проведенной тренировки оценивались с помощью психофизического обонятельного теста UPSIT. По итогам проведенного исследования после проведенного курса тренировок у пациентов отмечалось субъективное улучшение обонятельной функции по сравнению с контрольной группой [44].

В Германии было проведено исследование сочетания пероральных глюкокортикоидов и обонятельной тренировки. В исследовании приняли участие 27 пациентов, из которых 9 получали пероральные глюкокортикоиды и выполняли обонятельную тренировку, а 18 выполняли только обонятельную тренировку. По результатам проведенного исследования улучшение отметили пациенты, получавшие сочетанную терапию. Небольшая выборка пациентов для сочетанной терапии была обусловлена опасениями по поводу возникновения осложнений в связи с приемом пероральных глюкокортикоидов [45].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В связи с низкой доказательной базой, неоднозначностью результатов, малым количеством проведенных исследований ни один из методов лечения ковидной и постковидной anosмии у пациентов с COVID-19 не является золотым стандартом лечения [46]. Среди диагностических методов также возникает ряд нерешенных проблем в связи с отсутствием ясности в этиологии anosмии при коронавирусной инфекции [47]. Для решения данной проблемы необходимо дальнейшее изучение патогенетических механизмов возникновения поствирусного нарушения обоняния и проведение новых клинических исследований.



Поступила / Received 13.02.2023

Поступила после рецензирования / Revised 02.03.2023

Принята в печать / Accepted 06.03.2023

Список литературы / References

- Khan M., Adil S.F., Alkhatlan H.Z., Tahir M.N., Saif S., Khan M., Khan S.T. COVID-19: A Global Challenge with Old History, Epidemiology and Progress So Far. *Molecules*. 2020;26(1):39. <https://doi.org/10.3390/molecules26010039>.
- Salazar F., Bignell E., Brown G.D., Cook P.C., Warris A. Pathogenesis of Respiratory Viral and Fungal Coinfections. *Clin Microbiol Rev*. 2022;35(1):e0009421. <https://doi.org/10.1128/CMR.00094-21>.
- Ilkhani H., Hedayat N., Farhad S. Novel approaches for rapid detection of COVID-19 during the pandemic: A review. *Anal Biochem*. 2021;634:114362. <https://doi.org/10.1016/j.ab.2021.114362>.
- Sharma A., Ahmad Farouk I., Lal S.K. COVID-19: A Review on the Novel Coronavirus Disease Evolution, Transmission, Detection, Control and Prevention. *Viruses*. 2021;13(2):202. <https://doi.org/10.3390/v13020202>.
- Pradhan M., Shah K., Alexander A., Ajazuddin, Minz S., Singh M.R., Singh D. et al. COVID-19: clinical presentation and detection methods. *J Immunoassay Immunochem*. 2022;43(1):1951291. <https://doi.org/10.1080/15321819.2021.1951291>.
- Db S., Undi M., Annadani R., Siddique A. Comparison of Measures adopted to combat COVID 19 Pandemic by different countries in WHO regions. *Indian J Community Health*. 2020;32(Suppl. 2):288–299. <https://doi.org/10.47203/IJCH.2020.v32i02SUPP.023>.
- Rai P., Kumar B.K., Deekshit V.K., Karunasagar I., Karunasagar I. Detection technologies and recent developments in the diagnosis of COVID-19 infection. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2021;105(2):441–455. <https://doi.org/10.1007/s00253-020-11061-5>.
- Brosnahan S.B., Jonkman A.H., Kugler M.C., Munger J.S., Kaufman D.A. COVID-19 and Respiratory System Disorders: Current Knowledge, Future Clinical and Translational Research Questions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020;40(11):2586–2597. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.314515>.
- Li C., He Q., Qian H., Liu J. Overview of the pathogenesis of COVID-19 (Review). *Exp Ther Med*. 2021;22(3):1011. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.10444>.
- Ahirwar R., Gandhi S., Komal K., Dhaniya G., Tripathi P.P., Shingatgeri V.M. et al. Biochemical composition, transmission and diagnosis of SARS-CoV-2. *Biosci Rep*. 2021;41(8):BSR20211238. <https://doi.org/10.1042/BSR20211238>.
- Mungroo M.R., Khan N.A., Siddiqui R. The increasing importance of the novel Coronavirus. *Hosp Pract (1995)*. 2021;49(1):1–11. <https://doi.org/10.1080/21548331.2020.1828888>.

12. Yesudhas D., Srivastava A., Gromiha M.M. COVID-19 outbreak: history, mechanism, transmission, structural studies and therapeutics. *Infection*. 2021;49(2):199–213. <https://doi.org/10.1007/s15010-020-01516-2>.
13. Majumder J., Minko T. Recent Developments on Therapeutic and Diagnostic Approaches for COVID-19. *AAPS J.* 2021;23(1):14. <https://doi.org/10.1208/s12248-020-00532-2>.
14. Kanaganayagam E., Lloyd G., Travers L., Morris J., Chang A. COVID-19-related anosmia. *Aust J Gen Pract.* 2022;51. <https://doi.org/10.31128/AJGP-COVID-51-3>.
15. Burges Watson D.L., Campbell M., Hopkins C., Smith B., Kelly C., Deary V. Altered smell and taste: Anosmia, parosmia and the impact of long COVID-19. *PLoS ONE*. 2021;16(9):e0256998. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0256998>.
16. Войтенков В.Б., Екушева Е.В., Лавренова Г.В., Скрипченко Н.В., Бедова М.А., Комазов А.А. Ведение и реабилитация пациентов со стойким нарушением обоняния (гипо- и anosmia) (обзор литературы). *Нервно-мышечные болезни*. 2021;11(2):12–16. <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2021-11-2-12-16>.
17. Voitenkov V.B., Ekusheva E.V., Lavrenova G.V., Skripchenko N.V., Bedova M.A., Komazov A.A. Management and rehabilitation of patients with persistent olfactory disorders (hypo- and anosmia) (literature review). *Neuromuscular Diseases*. 2021;11(2):12–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2021-11-2-12-16>.
18. Liu D.T., Sabha M., Damm M., Philpott C., Oleszkiewicz A., Hähner A., Hummel T. Parosmia is Associated with Relevant Olfactory Recovery After Olfactory Training. *Laryngoscope*. 2021;131(3):618–623. <https://doi.org/10.1002/lary.29277>.
19. İşlek A., Balci M.K. Phantosmia with COVID-19 Related Olfactory Dysfunction: Report of Nine Case. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2022;74(Suppl. 2):2891–2893. <https://doi.org/10.1007/s12070-021-02505-z>.
20. Carrillo-Larco R.M., Altez-Fernandez C. Anosmia and dysgeusia in COVID-19: A systematic review. *Wellcome Open Res.* 2020;5:94. <https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.15917.1>.
21. Lee Y., Min P., Lee S., Kim S.W. Prevalence and Duration of Acute Loss of Smell or Taste in COVID-19 Patients. *J Korean Med Sci.* 2020;35(18):e174. <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e174>.
22. Vaira L.A., Salzano G., Deiana G., De Riu G. Anosmia and Ageusia: Common Findings in COVID-19 Patients. *Laryngoscope*. 2020;130(7):1787. <https://doi.org/10.1002/lary.28692>.
23. Butowt R., von Bartheld C.S. Anosmia in COVID-19: Underlying Mechanisms and Assessment of an Olfactory Route to Brain Infection. *Neuroscientist*. 2021;27(6):582–603. <https://doi.org/10.1177/1073858420956905>.
24. Ahmed A.K., Sayad R., Mahmoud I.A., El-Monem A.M.A., Badry S.H., Ibrahim I.H. et al. "Anosmia" the mysterious collateral damage of COVID-19. *J Neurovirol.* 2022;28(2):189–200. <https://doi.org/10.1007/s13365-022-01060-9>.
25. Najafloo R., Majidi J., Asghari A., Aleemardani M., Kamrava S.K., Simorgh S. et al. Mechanism of Anosmia Caused by Symptoms of COVID-19 and Emerging Treatments. *ACS Chem Neurosci*. 2021;12(20):3795–3805. <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.1c00477>.
26. Saussez S., Lechien J.R., Hopkins C. Anosmia: an evolution of our understanding of its importance in COVID-19 and what questions remain to be answered. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2021;278(7):2187–2191. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-06285-0>.
27. Li W., Li M., Ou G. COVID-19, cilia, and smell. *FEBS J.* 2020;287(17):3672–3676. <https://doi.org/10.1111/febs.15491>.
28. Aragão M.F.V.V., Leal M.C., Cartaxo Filho O.Q., Fonseca T.M., Valença M.M. Anosmia in COVID-19 Associated with Injury to the Olfactory Bulbs Evident on MRI. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2020;41(9):1703–1706. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A6675>.
29. Teymouri M., Mollazadeh S., Mortazavi H., Naderi Ghale-Noie Z., Keyvani V., Aghababaei F. et al. Recent advances and challenges of RT-PCR tests for the diagnosis of COVID-19. *Pathol Res Pract.* 2021;221:153443. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2021.153443>.
30. Yüce M., Filiztekin E., Özkaya K.G. COVID-19 diagnosis – A review of current methods. *Biosens Bioelectron.* 2021;172:112752. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2020.112752>.
31. Mouliou D.S., Gourgoulis K.I. False-positive and false-negative COVID-19 cases: respiratory prevention and management strategies, vaccination, and further perspectives. *Expert Rev Respir Med.* 2021;15(8):993–1002. <https://doi.org/10.1080/17476348.2021.1917389>.
32. Böger B., Fachi M.M., Vilhena R.O., Cobre A.F., Tonin F.S., Pontarolo R. Systematic review with meta-analysis of the accuracy of diagnostic tests for COVID-19. *Am J Infect Control.* 2021;49(1):21–29. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2020.07.011>.
33. Trecca E.M.C., Cassano M., Longo F., Petrone P., Miani C., Hummel T., Gelardi M. Results from psychophysical tests of smell and taste during the course of SARS-CoV-2 infection: a review. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2022;42(Suppl. 1):S20–S35. <https://doi.org/10.14639/0392-100X-suppl.1-42-2022-03>.
34. Fahmy M., Whitcroft K. Psychophysical Testing in Chemosensory Disorders. *Curr Otorhinolaryngol Rep.* 2022;10(4):393–404. <https://doi.org/10.1007/s40136-022-00429-y>.
35. Trentin S., Oliveira B.S.F., Borges Y.F.F., Rieder C.R.M. Evaluation of the complete Sniffin Sticks Test versus its subtests in differentiating Parkinson's disease patients from healthy controls. *Arq Neuropsiquiatr.* 2022;80(9):908–913. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1755268>.
36. Joseph T., Auger S.D., Peress L., Rack D., Cuzick J., Giovannoni G. et al. Screening performance of abbreviated versions of the UPSIT smell test. *J Neurol.* 2019;266(8):1897–1906. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09340-x>.
37. Amadu A.M., Vaira L.A., Lechien J.R., Scaglione M., Saba L., Lampus M.L. et al. Analysis of the correlations between the severity of lung involvement and olfactory psychophysical scores in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2022;12(1):103–107. <https://doi.org/10.1002/alr.22869>.
38. Vaira L.A., Deiana G., Fois A.G., Pirina P., Madeddu G., De Vito A. et al. Objective evaluation of anosmia and ageusia in COVID-19 patients: Single-center experience on 72 cases. *Head Neck.* 2020;42(6):1252–1258. <https://doi.org/10.1002/hed.26204>.
39. Rashid R.A., Zgair A., Al-Ani R.M. Effect of nasal corticosteroid in the treatment of anosmia due to COVID-19: A randomised double-blind placebo-controlled study. *Am J Otolaryngol.* 2021;42(5):103033. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2021.103033>.
40. Singh C.V., Jain S., Parveen S. The outcome of fluticasone nasal spray on anosmia and triamcinolone oral paste in dysgeusia in COVID-19 patients. *Am J Otolaryngol.* 2021;42(3):102892. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2020.102892>.
41. Mohamad S.A., Badawi A.M., Mansour H.F. Insulin fast-dissolving film for intranasal delivery via olfactory region, a promising approach for the treatment of anosmia in COVID-19 patients: Design, in-vitro characterization and clinical evaluation. *Int J Pharm.* 2021;601:120600. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120600>.
42. Khani E., Khiali S., Beheshtirouy S., Entezari-Maleki T. Potential pharmacologic treatments for COVID-19 smell and taste loss: A comprehensive review. *Eur J Pharmacol.* 2021;912:174582. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.174582>.
43. Vandersteen C., Payne M., Dumas L.E., Cancian É., Plonka A., D'Andréa G. et al. Olfactory Training in Post-COVID-19 Persistent Olfactory Disorders: Value Normalization for Threshold but Not Identification. *J Clin Med.* 2022;11(12):3275. <https://doi.org/10.3390/jcm11123275>.
44. Wu T.J., Yu A.C., Lee J.T. Management of post-COVID-19 olfactory dysfunction. *Curr Treat Options Allergy.* 2022;9(1):1–18. <https://doi.org/10.1007/s40521-021-00297-9>.
45. Bérubé S., Demers C., Bussière N., Cloutier F., Pek V., Chen A. et al. Olfactory Training Impacts Olfactory Dysfunction Induced by COVID-19: A Pilot Study. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2022;85(2):1–10. <https://doi.org/10.1159/000528188>.
46. Le Bon S.D., Konopnicki D., Pisarski N., Prunier L., Lechien J.R., Horoi M. Efficacy and safety of oral corticosteroids and olfactory training in the management of COVID-19-related loss of smell. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2021;278(8):3113–3117. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-06520-8>.
47. O'Byrne L., Webster K.E., MacKeith S., Philpott C., Hopkins C., Burton M.J. Interventions for the treatment of persistent post-COVID-19 olfactory dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;7(7):CD013876. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013876.pub2>.
48. Морозова С.В., Савватеева Д.М., Тимурзиева А.Б. Обонятельные расстройства у пациентов с психическими заболеваниями. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114(7):7378. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22296542>.
49. Морозова С.В., Савватеева Д.М., Тимурзиева А.Б. Оlfactory disorders in patients with psychiatric diseases. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2014;114(7):7378. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22296542>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Морозова С.В.

Концепция и дизайн исследования – Морозова С.В.

Написание текста – Лебедева Г.В.

Сбор и обработка материала – Лебедева Г.В.

Обзор литературы – Свистушкин М.В.

Перевод на английский язык – Свистушкин М.В.

Анализ материала – Селезнева Л.В.

Статистическая обработка – Селезнева Л.В.

Редактирование – Морозова С.В.

Утверждение окончательного варианта статьи – Морозова С.В.

Contribution of authors:*Concept of the article* – **Svetlana V. Morozova***Study concept and design* – **Svetlana V. Morozova***Text development* – **Gaya V. Lebedeva***Collection and processing of material* – **Gaya V. Lebedeva***Literature review* – **Mikhail V. Svistushkin***Translation into English* – **Mikhail V. Svistushkin***Material analysis* – **Liliya V. Selezneva***Statistical processing* – **Liliya V. Selezneva***Editing* – **Svetlana V. Morozova***Approval of the final version of the article* – **Svetlana V. Morozova****Информация об авторах:****Лебедева Гая Валерьевна**, аспирант, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; gde12@yandex.ru**Морозова Светлана Вячеславовна**, д.м.н., профессор кафедры болезней уха, горла и носа, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; doctormorozova@mail.ru**Селезнева Лилия Валерьевна**, ассистент кафедры болезней уха, горла и носа, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; lily.selezneva@gmail.com**Свистушкин Михаил Валерьевич**, ассистент кафедры болезней уха, горла и носа, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; swistushkin@yandex.ru**Information about the authors:****Gaya V. Lebedeva**, Postgraduate Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; gde12@yandex.ru**Svetlana V. Morozova**, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Ear, Nose and Throat Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; doctormorozova@mail.ru**Liliya V. Selezneva**, Assistant of the Department of Ear, Nose and Throat Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; lily.selezneva@gmail.com**Mikhail V. Svistushkin**, Assistant of the Department of Ear, Nose and Throat Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; swistushkin@yandex.ru