

ПОСТКОВИДНАЯ АНОСМИЯ: СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ В 2022 ГОДУ**А.Ю. Молодницкая^{1*}, Ю.Ю. Русецкий², М.Н. Тетеркина¹, С.А. Горбунов²,
П.А. Муравьева³, Е.Б. Александрова⁴**¹ ФГБУ «Поликлиника № 1» Управления делами РФ, Москва² ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва³ ГБУЗ «Городская поликлиника № 115», Москва⁴ ФГБУ «Поликлиника № 5», Москва**POST-COVID ANOSMIA: STATE-OF-ART IN 2022****A.Yu. Molodnitskaia^{1*}, Yu.Yu. Rusetsky², M.N. Teterkina¹, S.A. Gorbunov²,
P.A. Muraveva³, E.B. Alexandrova⁴**¹ Polyclinic No 1 of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia² Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia³ Polyclinic No 115, Moscow, Russia⁴ Polyclinic No 5, Moscow, Russia

* E-mail: nas.5@mail.ru

Аннотация

В связи с огромным количеством пациентов, перенесших COVID-19, за последнее время резко увеличилось количество обращений с жалобой на затянувшееся нарушение обоняния — серьезный симптом, требующий тщательной дифференциальной диагностики. В представленном обзоре затронуты вопросы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения ольфакторной дисфункции, в частности постковидной.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, COVID-19, anosmia, ольфакторная дисфункция, ольфактометрия, ольфакторный тренинг.

Abstract

Due to a huge number of post-COVID-19 patients for the past few years, many of them seek for medical consultations because of long-lasting olfactory dysfunctions. This complaint is a serious symptom which requires accurate differential diagnostics. The present review discusses etiology, pathogenesis, diagnostics and treatment of olfactory dysfunction, in particular, the post-COVID one.

Key words: coronavirus infection, COVID-19, anosmia, olfactory dysfunction, olfactometry, olfactory training.

Ссылка для цитирования: Молодницкая А.Ю., Русецкий Ю.Ю., Тетеркина М.Н., Горбунов С.А., Муравьева П.А., Александрова Е.Б. Постковидная anosmia: состояние проблемы в 2022 году. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2022; 3: 93–98

Введение

Обоняние играет важную роль в повседневной жизни человека: обеспечивает безопасность (способность обнаруживать опасные вещества, огонь, гнилые продукты), влияет на психосоциальные аспекты, способствует распознаванию вкуса [1]. Нарушение обоняния признают в качестве одного из характерных симптомов новой коронавирусной инфекции, однако ольфакторная дисфункция и до пандемии COVID-19 часто сопровождала острые респираторные заболевания. Отмечается, что гипо- и anosmia вызывается разными вирусами в 40% случаев. До появления SARS-CoV-2 коронавирусы составляли 10–15% от всех случаев возникновения среди вирусных инфекций [2]. В отличие от anosmia, которая возникает при всех вирусных заболеваниях (риновирус, грипп, аденовирус и др.), особенностью новой коронавирусной инфекции является внезапная потеря обоняния без признаков отека слизистой оболочки носа и ринореи [3]. По данным ВОЗ, более 60% пациентов, перенесших COVID-19, отмечали на-

рушение обонятельной функции [4], включая и тех, кто переболел без конституциональных симптомов [5]. Примерно в 10–12% случаев нарушение обоняния сохраняется более трех месяцев после перенесенной инфекции [6]. У детей в 5% случаев нарушение обоняния отмечается более месяца [7]. В настоящее время сроки восстановления обоняния у пациентов с длительной посткоронавирусной ольфакторной дисфункцией сложно прогнозируемы [6]. Однако есть данные, что у 35% пациентов с затянувшимся нарушением ольфакторной функции после острых респираторных заболеваний обоняние спонтанно восстанавливалось в течение года [8]. Большое количество пациентов с проблемой anosmia после COVID-19 [9] создает беспрецедентный спрос на лечение [10], так как нарушение обоняния может приводить к изменению пищевого поведения, социальной тревожности, депрессии [11]. Для людей определенных профессий (дегустатор, парфюмер, повар) снижение обоняния может означать потерю работы и социальную дезадаптацию [12].

С начала пандемии были опробованы различные методы лечения обонятельной дисфункции – как местные и системные препараты, так и ольфакторный тренинг [13], но вопрос эффективности лечения до сих пор остается открытым.

Классификации ольфакторной дисфункции

В настоящее время одним из вариантов классификации ольфакторной дисфункции является разделение в соответствии с локализацией предполагаемой патологии [14]. Выделяют следующие виды дисфункций: периферическую (вследствие повреждения периферической нервной системы), центральную (результат повреждения центральной нервной системы), кондуктивную (блокирование передачи запаха в обонятельный нейроэпителий) и сенсоневральную (повреждение обонятельного нейроэпителия/нерва) [15]. Однако анатомическая классификация не может быть использована повсеместно, так как вышеуказанные варианты не являются взаимоисключающими: их использование может привести к неполному пониманию лежащей в основе патофизиологии. Например, гипо- и anosmia при хроническом риносинусите связана с механическим препятствием для передачи запаха в обонятельную щель из-за полипов и/или выраженного отека слизистой оболочки [16]. Затемнение области обонятельной щели на компьютерной томографии коррелирует со снижением обонятельной функции [17].

С учетом анатомической классификации это является кондуктивной дисфункцией, но доказано, что есть связь между эозинофилией и нарушением обоняния [18], а также многие исследования свидетельствуют о том, что воспаление в нейроэпителии может приводить к временному нарушению связывания одорантов [19]. Считается, что длительное воспаление вызывает ремоделирование нейроэпителия в эпителий респираторного типа [20].

К тому же уменьшается объем обонятельных лукович у пациентов с хроническим воспалением в околоносовых пазухах [21]. Следовательно, обонятельная дисфункция при хроническом риносинусите представляет собой комбинацию кондуктивного, периферического и центрального компонентов, а это демонстрирует, что анатомическая классификация обонятельных расстройств не является взаимоисключающей.

С целью исключения двусмысленности определений для описания обонятельной дисфункции чаще применяется классификация в соответствии с предполагаемой этиологией. Основные причины нарушения обоняния [14]:

- риносинусогенная;
- постинфекционная;
- посттравматическая;
- связанная с неврологическим заболеванием;
- связанная с воздействием лекарств/токсинов;
- врожденная;
- связанная со старением;
- другие возможные причины: ятрогенное поражение (хирургия придаточных пазух носа, основания черепа, ларингэктомия), опухоли, множественные системные сопутствующие заболевания;
- идиопатическая.

Одна из наиболее частых причин нарушения обоняния – постинфекционная. Как правило, потерей обоняния женщины страдают чаще, чем мужчины; более склонны люди среднего возраста и люди пожилого возраста (сни-

жение обоняния у последней категории может быть также обусловлено снижением регенеративной способности обонятельной системы с возрастом и предшествующими инсультами) [20].

К инфекционным агентам относят бактерии, вирусы, грибы или редкие организмы, такие как микрофилярии [22]. Наиболее частыми возбудителями, вызывающими постинфекционное нарушение обоняния, являются вирусы, способствующие развитию острых респираторных заболеваний (в том числе вирусы гриппа, парагриппа, коронавируса, риновирусы, аденовирусы и др.) [23].

Способность вызывать острый риносинусит, фарингит и другие острые респираторные заболевания у человека типична только для коронавирусов родов альфа (вид HCoV-229E) и бета (вид HCoV-OC43) [24], которые известны человеку с 60-х годов XX века. Первые сообщения о новом коронавирусе SARS-CoV-2 и вызываемой им болезни, названной COVID-19, поступили в декабре 2019 г. из города Ухань в провинции Хубэй в центральном Китае. ВОЗ объявила, что вспышка приобрела характер пандемии, 11 марта 2020 г. [25].

Патогенез обонятельной дисфункции при COVID-19

Текущее понимание патогенеза обонятельной дисфункции при острой респираторной вирусной инфекции нековидной этиологии – воспаление слизистой оболочки полости носа и, как следствие, нарушение естественной проводимости дыхательных путей через носовую полость, препятствующее переносу одорантов к обонятельной щели. У пациентов, перенесших COVID-19, патогенез потери обоняния недостаточно изучен, но существует несколько теорий нарушения ольфакторной функции.

Теория № 1: заложенность и/или выделения из носа препятствуют попаданию воздуха к обонятельной щели [27]. Возможность физической обструкции изначально рассматривалась как наиболее вероятная причина гипо-/аносмии [28, 29], но была опровергнута, так как более 60% пациентов с нарушенным обонянием после COVID-19 не имели затруднения носового дыхания и/или ринореи [30, 31], а также по данным рентгенографии придаточных пазух носа не отмечалось значимого отека слизистой оболочки в области обонятельной щели и околоносовых пазух [32].

Теория № 2: поражение вирусом SARS-CoV-2 нейронов обонятельного эпителия являлось довольно правдоподобным объяснением ольфакторной дисфункции при COVID-19 [33, 34]. Но при дальнейшем развитии этой теории возникли некоторые несоответствия: отсутствие экспрессии поверхностных вирусных белков, отсутствие вируса в обонятельных нейронах и несовпадение по времени регенерации нейрона со временем клинического выздоровления. Когда нейроны обонятельных рецепторов умирают, их возобновление происходит за 8–10 дней [35], еще необходимо до 5 дней для созревания ресничек, но восстановление обоняния при COVID-19 в большинстве случаев происходит менее чем за неделю [30, 31].

Теория № 3: вирус проникает в головной мозг через нос и влияет на обонятельные центры, тем самым нарушая восприятие запаха [34, 36, 37]. В настоящее время нет доказательств, что сам вирус может достигать головного мозга через обонятельный путь в острой фазе anosmia, а изменения на МРТ могли быть вызваны вирус-инду-

цированным воспалением головного мозга или же сосудистыми/системными изменениями [36, 37].

Теория № 4: вирус повреждает поддерживающие клетки обонятельного эпителия — данный механизм подтверждается обильной экспрессией двух входных вирусных белков (ACE2 и TMPRSS2 — по данным иммуногистохимии) [38, 39] и наличием самого вируса в месте поражения. Интересно, что гибель поддерживающих клеток не всегда сопровождается гибелью нейронов обонятельного рецептора. Несмотря на сохранение аксонов обонятельного нерва, реснички нейронов могут временно сокращаться и/или терять возможность экспрессии вирусных белков, что сопровождается временной неспособностью связывания одорантов в обонятельной щели. Регенерация поддерживающих клеток происходит заметно быстрее, чем восстановление самих обонятельных нейронов. Таким образом, восстановление поддерживающих клеток соответствует быстрому восстановлению обоняния, которое клинически наблюдается в большинстве случаев [40].

Диагностика ольфакторной дисфункции

Для идентификации запахов используются наиболее известные в США ольфактометрические тесты, такие как University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT), Connecticut Chemosensory Clinical Research Center identification test (CCCRC). В Европе широкое распространение получили тесты Sniffin' sticks и Smell Diskettes. Исследование обоняния проводится в хорошо проветриваемой комнате с контролируемой влажностью и температурой (21–23 °С). В течение 1–2 часов перед исследованием пациенту рекомендуется ничего не есть и не пить. Емкость, содержащую одорант, следует подносить к носу пациента на расстояние 1–2 см. Интервал между представлением следующего одоранта и предыдущего должен составлять не менее 30 секунд [41].

Объективная ольфактометрия основана на регистрации обонятельных вызванных потенциалов на электроэнцефалограмме, а также обонятельно-вегетативных рефлексов (дыхательный, кожно-гальванический, частота сердечных сокращений под влиянием обонятельной стимуляции). Еще один метод основан на регистрации ольфактопуллярного рефлекса: проводится сопоставление параметров зрачкового рефлекса в ответ на световой стимул до и после обонятельного воздействия разными пахучими веществами [42, 43].

В качестве дополнительных методов исследования чаще всего применяют компьютерную, позитронно-эмиссионную, конусно-лучевую, магнитно-резонансную томографию [44].

Ведение пациентов с ольфакторной дисфункцией

Нарушение обоняния может являться сигналом более серьезных заболеваний неинфекционного генеза, таких как опухоли головного мозга, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера и т.д. [45]. Британским обществом ринологов разработаны клинические рекомендации по ведению пациентов с нарушением обоняния в связи со значительно увеличившимся потоком пациентов с нарушением обоняния после новой коронавирусной инфекции.

Стандартный протокол при изолированной ольфакторной дисфункции:

- 1) пациент с подтвержденным COVID-19: магнитно-резонансная томография головного мозга (МРТ ГМ) не рекомендована;
- 2) пациент с подтвержденным и неподтвержденным COVID-19 с нарушением обоняния более 3 месяцев при условии нормальной эндоскопии полости носа — МРТ ГМ рекомендована.

При нарушении обоняния и сопутствующей ринологической симптоматике (ринорея, заложенность носа и др.):

- 1) рекомендуется проведение МРТ ГМ или КТ ОНП (компьютерной томографии околоносовых пазух) при условии нормальной эндоскопии;
- 2) при обнаружении доброкачественных новообразований полости носа при передней риноскопии (например, полипозной ткани) рекомендуется консервативное лечение перед проведением МРТ ГМ/КТ ОНП.

При нарушении обоняния и сопутствующей неврологической симптоматике (в том числе при стойком нарушении вкусовой чувствительности): всем пациентам с нарушением обоняния более 6 недель рекомендована МРТ ГМ вне зависимости от статуса по COVID-19 [46].

Лечение

Лечение стероидными препаратами

Глюкокортикостероиды. Эффективность интраназальных глюкокортикостероидов (ГКС) до сих пор дискуссионна. В большинстве случаев постинфекционная ковидная anosmia спонтанно восстанавливается в течение 2 недель, в случае сохранения симптомов более 2 недель возможен короткий курс мометазона фууроата. Согласно исследованию А.В. Addison и соавт., удается достигнуть положительных результатов в ранние сроки [47]. А.А. Abdelalim и соавт. набрали группу из 50 человек, которые ежедневно получали мометазона фууроат интраназально в сочетании с ольфакторным тренингом в течение 3 недель, в контрольной группе выполняли только ольфакторный тренинг. Результаты оценивали по данным ольфактометрии, продолжительности нарушения обоняния, но в итоге авторы не получили статистически значимых данных [48]. Доказательства в поддержку использования ГКС у пациентов с постковидным нарушением обоняния неоднозначны, побочные эффекты ограничивают их применение, но лечение короткими курсами возможно [47]. Согласно данным Т. Hummel и соавт., рекомендуется использование системных и/или местных стероидов у пациентов с обонятельной дисфункцией, вторичной по отношению к хроническому риносинуситу и другим воспалительным заболеваниям полости носа и околоносовых пазух [14]. Несмотря на то что побочные эффекты применения кортикостероидов ограничивают их постоянное использование, не исключается эффективность в группе пациентов с персистирующими симптомами нарушения обоняния [49]. Пациентам, которые использовали кортикостероиды до заражения вирусом SARS-CoV-2 (например, при аллергическом рините), рекомендуется продолжать проводимое лечение [50].

Лечение нестероидными препаратами

Теофиллин. Механизм воздействия теофиллина на ольфакторный эпителий не до конца изучен. Предполагается, что теофиллин ингибирует фосфодиэстеразу,

таким образом способствуя регенерации ольфакторного нейроэпителия из-за подавления выработки вторичных мессенджеров, таких как аденозинмонофосфат и гуанозинмонофосфат. Специфических исследований у пациентов с постинфекционным нарушением обоняния нет [47].

Цитрат натрия. Считается, что интраназальное введение цитрата натрия благодаря своей способности связывать ионы кальция уменьшает свободный кальций в слизистой оболочке с последующим уменьшением отрицательной обратной связи и повышением чувствительности к одорантам. Эффект кратковременный — от 30 до 120 секунд [47]. По данным K.L. Whitcroft и соавт., лечение цитратом натрия не приводит к значительному улучшению обонятельной функции у пациентов с постинфекционным нарушением обоняния [51].

Альфа-липовая кислота обладает антиоксидантными и нейропротекторными свойствами и используется при лечении диабетической невропатии.

С учетом высокого уровня спонтанного восстановления обоняния в течение года у пациентов с постинфекционным нарушением обоняния и отсутствием исследований в больших группах пациентов сложно судить об истинном потенциале данного метода лечения [52].

Витамин А обладает регенерирующей способностью: участвует в тканевом дыхании, препятствует повышенной проницаемости и ломкости капилляров, стимулирует синтез белков и коллагена. В 2017 г. T. Hummel и соавт. провели ретроспективное когортное исследование у пациентов с постинфекционным нарушением обоняния. Пациенты одной группы получали витамин А интраназально в дозе 10 000 МЕ в день и проводили ольфакторный тренинг в течение 8 недель. В результате 33% исследуемых сообщили об улучшении обонятельной функции (по сравнению с 23%, которые делали только обонятельный тренинг) [53].

Омега-3. Положительный эффект омега-3 доказан при широком спектре неврологических расстройств, таких как периферические невропатии, повреждение периферических нервов, травмы позвоночника, черепно-мозговые травмы, деменция. В 2022 г. T. Hummel и соавт. опубликовали результаты трехмесячного проспективного неслепого пилотного исследования 58 пациентов о применении препаратов омега-3, которые могут являться вариантом дополнительной терапии к ольфакторному тренингу. По сравнению с пациентами контрольной группы (проводившими только обонятельный тренинг) улучшение обонятельных порогов пациентов в лечебной группе было статистически значимо. Возраст, пол и продолжительность симптомов не влияли на обонятельные оценки в обеих группах [54].

PRP-терапия

C.H. Yап и соавт. провели предварительное пилотное исследование на 7 пациентах со стойкой потерей обоняния (более 6 месяцев) с отсутствием признаков воспалительного заболевания околоносовых пазух на фоне улучшения обоняния в связи с проведением обонятельного тренинга и полосканиями будесонидом. Пациенты получали однократную инъекцию PRP в слизистую оболочку обонятельной щели. Все обследуемые сообщили о кратковременном субъективном улучшении обоняния вскоре после инъекции. Через 3 месяца после лечения

у двух пациентов изменений не наблюдалось, у остальных отмечалось улучшение обонятельной функции, в том числе у троих исследуемых отмечалась нормосмия. Неблагоприятных исходов не наблюдалось. Предварительные данные предполагают возможную эффективность данного метода лечения у пациентов с умеренной и стойкой гипо-/аносмией [55]. Полученные данные требуют дальнейшего подтверждения и открывают новые перспективы для будущих исследований.

Фитотерапевтические лекарственные средства

Появились первые сведения об эффективности экстракта из пяти трав (Синупрет®) в лечении постковидной аносмии. Авторы исследования выявили, что восстановление порогов обоняния у пациентов группы, в которой помимо обонятельного тренинга применялся препарат, наступало в среднем на 3,6 суток раньше, чем у пациентов контрольной группы. Предполагается, что эффект связан с его противовирусным, секретолитическим, противовоспалительным, противоотечным и умеренным антибактериальным действием, оказываемым в том числе и в зоне обонятельного эпителия [56].

Немедикаментозное лечение

Ольфакторный тренинг показан при нарушениях обоняния различной этиологии и является наиболее эффективным и безопасным на сегодняшний день [47]. Пациентам рекомендуется проведение стандартного ольфакторного тренинга: вдыхание носом ароматических пахучих веществ минимум 2 раза в день по 20–30 секунд на каждый запах, делая небольшой перерыв между каждым новым запахом, в течение минимум 24 недель [57].

Наборы одорантов можно составлять произвольно, но обычно рекомендуется использовать эфирные масла (лимон, роза, гвоздика, эвкалипт), эффективность которых была изучена у пациентов с поствирусной, посттравматической и идиопатической ольфакторной дисфункцией в исследовании T. Hummel и соавт. [14]. Согласно исследованию I. Konstantinidis и соавт. для пациентов с постинфекционной ольфакторной дисфункцией тренинг в течение года оказался более результативным по сравнению с тренингом в течение 6 недель [58]. Исследование A. Altundag и соавт. показывает, что ольфакторный тренинг с 12 запахами оказался более эффективным у пациентов с постинфекционной ольфакторной дисфункцией по сравнению со стандартным набором (4 запаха) [59]. Еще в одной публикации M. Damm и соавт. сообщается, что использование высоких концентраций запахов для тренировки обоняния после перенесенного острого респираторного заболевания по сравнению с низкими является более действенным [60]. Стоит отметить, что эти наблюдения не были подтверждены у пациентов с не постинфекционным нарушением обоняния.

Заключение

С учетом большого количества противоречивых сведений в исследованиях и недоказанной эффективности в отношении существующих методов лечения постковидной аносмии необходимы дальнейшие клинические исследования, поиск и оценка новых методов лечения в борьбе с нарушением обоняния после перенесенной новой коронавирусной инфекции.

Литература

1. Hummel T. et al. Olfactory disorders and their consequences for quality of life // *Acta Otolaryngologica*. – 2005. – V. 125. – № 2. – P. 116–121.
2. Hopkins C. et al. Loss of sense of smell as marker of COVID-19 infection // London: ENT UK. – 2020. – P. 65.
3. Xydakis M.S. et al. Smell and taste dysfunction in patients with COVID-19 // *Lancet Infect Dis*. – 2020. – V. 20. – № 9. – P. 1015–1016.
4. Haehner A. et al. Predictive value of sudden olfactory loss in the diagnosis of COVID-19 // *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. – 2020. – V. 82. – № 4. – P. 175–180.
5. Le Bon S.D. et al. Psychophysical evaluation of chemosensory functions 5 weeks after olfactory loss due to COVID-19: a prospective cohort study on 72 patients // *Eur Arch Otorhinolaryngol*. – 2021. – V. 278. – № 1. – P. 101–108.
6. Aziz M. et al. The association of «loss of smell» to COVID-19: a systematic review and meta-analysis // *Am J Med Sci*. – 2021. – V. 361. – № 2. – P. 216–225.
7. Rusetsky Y. et al. Smell status in children infected with SARS CoV-2 // *Laryngoscope*. – 2021. – V. 131. – № 8. – P. E2475–E2480.
8. Reden J. et al. Recovery of olfactory function following closed head injury or infections of the upper respiratory tract // *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. – 2006. – V. 132. – № 3. – P. 265–269.
9. Huart C. et al. Comparison of COVID-19 and common cold chemosensory dysfunction // *Rhinology*. – 2020. – V. 58. – № 6. – P. 623–625.
10. Huart C. et al. Systemic corticosteroids in coronavirus disease 2019 (COVID-19) related smell dysfunction: an international view // *Int Forum Allergy Rhinol*. – 2021. – V. 11. – № 7. – P. 1041–1046.
11. Erskine S.E. et al. An unmet need: patients with smell and taste disorders // *Clin Otolaryngol*. – 2020. – V. 45. – № 2. – P. 197–203.
12. Савватеева Д.М. Клинические особенности периферических обонятельных расстройств: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Первый Московский медицинский университет им. И.М. Сеченова. – 2011. [Savvateeva D.M. Clinical features of peripheral olfactory disorders: PhD diss. – I.M. Sechenov First Moscow Medical University. – 2011. In Russian].
13. Addison A.B. et al. A systematic review of therapeutic options for non-conductive olfactory dysfunction // *Otorhinolaryngologist*. – 2018. – V. 11. – № 2. – P. 61–71.
14. Hummel T. et al. Position paper on olfactory dysfunction // *Rhinology. Supplement*. – 2017. – V. 54. – № 26.
15. Su B. et al. Clinical implications of psychophysical olfactory testing: assessment, diagnosis, and treatment outcome // *Front Neurosci*. – 2021. – V. 15. – P. 301.
16. Laidlaw T.M. et al. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma // *J Allergy Clin Immunol Pract*. – 2021. – V. 9. – № 3. – P. 1133–1141.
17. Bugari R.A. et al. Bacterial biofilm in adults with ENT pathology // *Romanian J Med Pract*. – 2021. – V. 16. – № 2.
18. Pade J. et al. Olfactory function following nasal surgery // *Laryngoscope*. – 2008. – V. 118. – № 7. – P. 1260–1264.
19. Pozharskaya T. et al. Regulation of inflammation – associated olfactory neuronal death and regeneration by the type II tumor necrosis factor receptor // *Int Forum Allergy Rhinol*. – 2013. – V. 3. – № 9. – P. 740–747.
20. Jafek B.W. et al. Biopsies of human olfactory epithelium // *Chem Senses*. – 2002. – V. 27. – № 7. – P. 623–628.
21. Rombaux P. et al. Olfactory bulb volume in patients with sinonasal disease // *Am J Rhinol*. – 2008. – V. 22. – № 6. – P. 598–601.
22. Murphy C. et al. Clinical disorders of olfaction // *Handbook of olfaction and gustation*. – CRC Press. – 2003. – P. 822–849.
23. Suzuki M. et al. Identification of viruses in patients with postviral olfactory dysfunction // *Laryngoscope*. – 2007. – V. 117. – № 2. – P. 272–277.
24. Ashour H.M. et al. Insights into the recent 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) in light of past human coronavirus outbreaks // *Pathogens*. – 2020. – V. 9. – № 3. – P. 186.
25. Варвянская А.В. и др. Проявления новой коронавирусной инфекции в верхних дыхательных путях // *Российская ринология*. – 2020. – Т. 28 – № 3. – С. 157–163. [Varvyanskaya A.V. et al. Evidence of new coronavirus infection in the upper respiratory tract // *Rossiyskaya rinologiya (Russian Rhinology)*. – 2020. – V. 28. – № 3. – P. 157–163. In Russian].
26. Van Kempen M., Bachert C., van Cauwenberge P. An update on the pathophysiology of rhinovirus upper respiratory tract infections // *Rhinology*. – 1999. – V. 37. – P. 97–103.
27. Doty R.L. Olfaction and its alteration by nasal obstruction, rhinitis, and rhinosinusitis // *Laryngoscope*. – 2001. – V. 111. – № 9. – P. 1673.
28. Eliezer M. et al. Sudden and complete olfactory loss function as a possible symptom of COVID-19 // *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. – 2020. – V. 146. – № 7. – P. 674–675.
29. Gane S.B. et al. Isolated sudden onset anosmia in COVID-19 infection. A novel syndrome? // *Rhinology*. – 2020. – V. 58. – № 3. – P. 299–301.
30. Kaye R. et al. COVID-19 anosmia reporting tool: initial findings // *Otolaryngol Head Neck Surg*. – 2020. – V. 163. – № 1. – P. 132–134.
31. Printza A. et al. The role of self-reported smell and taste disorders in suspected COVID-19 // *Eur Arch Otorhinolaryngol*. – 2020. – V. 277. – № 9. – P. 2625–2630.
32. Naeini A.S. et al. Paranasal sinuses computed tomography findings in anosmia of COVID-19 // *Am J Otolaryngol*. – 2020. – V. 41. – № 6. – P. 102636.
33. Baig A.M. et al. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms // *ACS Chem Neurosci*. – 2020. – V. 11. – № 7. – P. 955–998.
34. Meinhardt J. et al. Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system

- entry in individuals with COVID-19 // *Nat Neurosci.* – 2021. – V. 24. – № 2. – P. 168–175.
35. Brann J.H. et al. A lifetime of neurogenesis in the olfactory system // *Front Neurosci.* – 2014. – V. 26. – № 8. – P. 182.
36. Aragro M.F.V.V. et al. Anosmia in COVID-19 associated with injury to the olfactory bulbs evident on MRI // *AJNR Am J Neuroradiol.* – 2020. – V. 41. – № 9. – P. 1703–1706.
37. Politi L.S. et al. Anosmia in COVID-19 associated with injury to the olfactory bulbs evident on MRI // *AJNR Am J Neuroradiol.* – 2020. – V. 41. – № 9. – P. 1703–1706.
38. Salsano E. et al. Magnetic resonance imaging alteration of the brain in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19) and anosmia // *JAMA Neurol.* – 2020. – V. 77. – № 8. – P. 1028–1029.
39. Brann D.H. et al. Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia // *Sci Adv.* – 2020. – V. 6. – № 31. – P. eabc5801.
40. Bilinska K. et al. Expression of the SARS-CoV-2 entry proteins, ACE2 and TMPRSS2, in cells of the olfactory epithelium: identification of cell types and trends with age // *ACS Chem Neurosci.* – 2020. – V. 11. – № 11. – P. 1555–1562.
41. Bryche B. et al. Massive transient damage of the olfactory epithelium associated with infection of sustentacular cells by SARS-CoV-2 in golden Syrian hamsters // *Brain Behav Immun.* – 2020. – V. 89. – P. 579–586.
42. Hummel T. et al. Normative data for the "Sniffin' Sticks" including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: an upgrade based on a group of more than 3,000 subjects // *Eur Arch Otorhinolaryngol.* – 2007. – V. 264. – № 3. – P. 237–243.
43. Лопатин А.С. Современные методы исследования обонятельного анализатора. Динамика функции обоняния у пациентов с полипозным риносинуситом // *Consilium Medicum.* – 2014. – Т. 16. – № 3. – С. 55–59. [Lopatin A.S. Modern methods of research of the olfactory analyzer. Dynamics of the function of smell in patients with polypous rhinosinusitis // *Consilium Medicum.* – 2014. – V. 16. – № 3. – P. 55–59. In Russian].
44. Овчинников Ю.М. и др. Нарушения обоняния (вопросы теории, диагностики, лечения). М.: ММА им. И.М. Сеченова. – 1999. – С. 155 [Ovchinnikov Y.M. et al. Olfactory dysfunction (the issues of theory, diagnostics, treatment)]. Moscow: MMA im. I.M. Sechenova. – 1999. – P. 155. In Russian].
45. Савватеева Д.М. и др. Современные методы исследования обонятельного анализатора // *Российская ринология.* – 2009. – Т. 4. – С. 38–42. [Savvateeva D.M. et al. Modern diagnostic methods of the ilfactory analyzer // *Rossiyskaya rinologiya (Russian Rhinology).* – 2009. – V. 4. – P. 38–42. In Russian].
46. Johansson L. et al. Evaluation of methods for endoscopic staging of nasal polyposis // *Acta Otolaryngol.* – 2000. – V. 120. – № 1. – P. 72–76.
47. Hopkins C. et al. Management of new onset loss of sense of smell during the COVID-19 pandemic – BRS Consensus Guidelines // *Clin Otolaryngol.* – 2021. – V. 46. – № 5. – P. 16–22.
48. Addison A.B. et al. Clinical Olfactory Working Group consensus statement on the treatment of postinfectious olfactory dysfunction // *J Allergy Clin Immunol.* – 2021. – V. 147. – № 5. – P. 1704–1719.
49. Abdelalim A.A. et al. Corticosteroid nasal spray for recovery of smell sensation in COVID-19 patients: a randomized controlled trial // *Am J Otolaryngol.* – 2021. – V. 42. – № 2. – P. 102884.
50. Wu T.J. et al. Management of post-COVID-19 olfactory dysfunction // *Curr Treat Options Allergy.* – 2022. – V. 4. – P. 1–18.
51. Whitcroft K.L. et al. Olfactory dysfunction in COVID-19: diagnosis and management // *JAMA.* – 2020. – V. 323. – № 24. – P. 2512–2514.
52. Whitcroft K.L. et al. Intranasal sodium citrate in quantitative and qualitative olfactory dysfunction: results from a prospective, controlled trial of prolonged use in 60 patients // *Eur Arch Otorhinolaryngol.* – 2021. – V. 278. – № 8. – P. 2891–2897.
53. Hummel T. et al. Lipoic acid in the treatment of smell dysfunction following viral infection of the upper respiratory tract // *Laryngoscope.* – 2002. – V. 112. – № 11. – P. 2076–2080.
54. Hummel T. et al. Intranasal vitamin A is beneficial in post-infectious olfactory loss // *Eur Arch Otorhinolaryngol.* – 2017. – V. 274. – № 7. – P. 2819–2825.
55. Hernandez A.K. et al. Omega-3 supplementation in postviral olfactory dysfunction: a pilot study // *Rhinology.* – 2022. – V. 60. – № 2. – P. 139–144.
56. Yan C.H. et al. The use of platelet-rich plasma in treatment of olfactory dysfunction: a pilot study // *Laryngoscope Investig Otolaryngol.* – 2020. – V. 5. – № 2. – P. 187–193.
57. Кокорина В.Э. и др. Оптимизация способов восстановления обоняния при anosмии, индуцированной SARS-COV-2-инфекцией // *Вестник оториноларингологии.* – 2022. – Т. 87. – № 1. – С. 33–38. [Kokorina V.E. et al. Optimization of ways to restore the sense of smell in anosmia induced by SARS-COV-2 infection // *Vestnik otorinolaringologii (Bulletin of otorhinolaryngology).* – 2022. – V. 87. – № 1. – P. 33–38. In Russian].
58. Kronenbuerger M. et al. Olfactory training // *Stat Pearls.* 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567741/>.
59. Konstantinidis I. et al. Long-term effects of olfactory training in patients with post-infectious olfactory loss // *Rhinology.* – 2016. – V. 54. – № 2. – P. 170–175.
60. Altundag A. et al. Modified olfactory training in patients with postinfectious olfactory loss // *Laryngoscope.* – 2015. – V. 125. – № 8. – P. 1763–1766.
61. Damm M. et al. Olfactory training is helpful in postinfectious olfactory loss: a randomized, controlled, multicenter study // *Laryngoscope.* – 2014. – V. 124. – № 4. – P. 826–831.