

# Варианты стойкой обонятельной дисфункции, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией, и результаты лечения

А. С. Адамова, Е. Г. Ключева, В. В. Голдобин

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова»  
Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

## РЕЗЮМЕ

Проблема возникновения стойкой обонятельной дисфункции (ОД), ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), в настоящее время приобрела актуальное значение, однако регламентированного стандарта терапии не разработано. По данным литературы, около 60% пациентов отмечают наличие обонятельных нарушений, сохраняющихся от нескольких месяцев и более после выздоровления от COVID-19. Однако за медицинской помощью по поводу обонятельных нарушений обращается не более 5%, что обозначает значимость проблемы и необходимость лечения в условиях поликлинического звена. В настоящее время используются два основных направления лечения количественных и качественных нарушений обоняния – медикаментозная и немедикаментозная терапия. В статье предложен вариант систематизации на базе существующих методов лечения с оценкой их эффективности. Описана методика выполнения обонятельной тренировки, а также представлены результаты лечения стойкой ОД.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** стойкая обонятельная дисфункция, COVID-19, Sniffin' Stick тест, интраназальные кортикостероиды, сульфат цинка, витамин А, цитрат натрия, интраназальный инсулин, обонятельная тренировка.

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ.** Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

## Variants of persistent olfactory dysfunction associated with Novel Coronavirus infection and treatment results

A. S. Adamova, E. G. Klocheva, V. V. Goldobin

North-Western State Medical University n.a. I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

## SUMMARY

The problem of the occurrence of persistent olfactory dysfunction (OD) associated with Novel Coronavirus infection (COVID-19) has now become relevant, however, a regulated standard of therapy has not been developed. According to the literature, about 60% of patients report the presence of olfactory disorders that persist for several months or more after recovery from COVID-19. However, no more than 5% seek medical help for olfactory disorders, which indicates the importance of the problem and the need for treatment in a polyclinic setting. Currently, two main areas of treatment for quantitative and qualitative disorders of the sense of smell are used – drug and non-drug therapy. The article proposes a systematization option based on existing treatment methods with an assessment of their effectiveness. The method of performing olfactory training is described, and the results of treatment of persistent OD are presented.

**KEYWORDS:** persistent olfactory dysfunction, COVID-19, Sniffin' Sticks Test, Intranasal Corticosteroids, Zinc Sulfate, vitamin A, Sodium citrate, Intranasal insulin, olfactory training.

**CONFLICT OF INTEREST.** The authors declare that they have no potential conflicts of interest.

## Введение

В эпоху пандемии XXI века обонятельная дисфункция (ОД) стала одной из актуальных проблем. Исследователей во всем мире интересуют вопросы взаимосвязи и появления ОД на фоне COVID-19, механизмы ее возникновения, диагностические возможности, а также варианты лечения.

В литературных источниках немногочисленно представлены результаты исследований с использованием методов, направленных на коррекцию нарушенной обонятельной функции, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), часть предложенных методов находятся еще на этапе планирования исследования. Несмотря на то что пандемия COVID-19 началась 4 года назад (11 января 2020 года), протокол лечения ОД, ассоциированной с COVID-19, еще не утвержден.

В 2020 году профессором Killingley В. и соавт. было проведено исследование на 36 добровольцах в возрасте

от 18 до 29 лет, соматически здоровых, не являющихся реконвалесцентами COVID-19. Исследуемым интраназально был введен штамм 10 TCID<sub>50</sub> вируса дикого типа, также известный как G614. В ходе исследования выявлено, что у 83% добровольцев, инфицированных SARS-CoV-2, наблюдалась ОД. Кроме того, обнаружен ряд закономерностей: ОД начиналась внезапно, чаще всего в интервале от 5 до 12 дней, далее у всех добровольцев, участвующих в исследовании, отмечалось восстановление обонятельной функции. Восстановление происходило резко (в течение 2–3 дней) или постепенно (в течение 7–12 дней) [1, 2].

В исследовании других авторов (von Bartheld C. S. et al.) была представлена связь между распространенностью ОД и полом, тяжестью заболевания и этнической принадлежностью. В ходе метаанализа было обнаружено, что

частота встречаемости хемосенсорной дисфункции (ХД) была реже у мужчин, представителей монголоидной расы и у пациентов с тяжелой формой течения COVID-19 [3].

До сих пор ведутся споры о единой классификации обонятельных нарушений. Одним из вариантов является деление anosмии/гипосмии по длительности течения на стойкую или персистирующую (ОД, сохраняющаяся более 1 месяца) и временную, или транзиторную [4, 5].

Lefebvre С. и соавт. в своей работе установили, что полное восстановление ОД, ассоциированной с COVID-19, наблюдается у 96,7% в первые 2 недели [6, 7]. Тем не менее у ряда пациентов наблюдается сохранение ОД более 4 недель, что позволяет предположить, что COVID-ассоциированная ОД может носить персистирующий характер. В других исследованиях указывается на выявление у пациентов стойкой ОД в 50,7% случаев [7, 8].

Другим вариантом классификации anosмии/гипосмии является разделение нарушений на качественные и количественные. Среди многообразия вариантов качественных нарушений в аспекте ОД, ассоциированной с COVID-19, стоит остановиться на понятии паросмии и фантосмии, поскольку именно данные варианты наиболее часто выявляются у пациентов. Паросмия – специфическая трансформация узнавания запахов, их неправильное распознавание (больной чувствует запахи, но воспринимает их неадекватно, запахи качественно меняются). Фантосмия – обонятельные галлюцинации [4, 5].

Основываясь на анализе полученных результатов проводимых исследований, в настоящее время предложены 2 основных направления лечения ОД: медикаментозное и немедикаментозное.

Наиболее часто препаратами выбора являются интраназальные кортикостероиды, интраназальный гипертонический физиологический раствор и цинк. Кроме указанных препаратов, в медицинской литературе встречаются варианты лечения с использованием интраназального теофиллина, ретинола ацетата, цитрата натрия, интраназального инсулина, альфа-липоевой кислоты и омега-3 жирных кислот.

В качестве немедикаментозной терапии используется обонятельная тренировка, ряд исследователей предлагают метод иглорефлексотерапии. В представленной статье проведен анализ вариантов лечения ОД, возникшей на фоне новой коронавирусной инфекции, включающий использование интраназальных кортикостероидов, сульфата цинка, интраназального теофиллина, витамина А, цитрата натрия, альфа-липоевой кислоты, интраназального инсулина, обонятельной тренировки, а также иглорефлексотерапию.

Одним из предполагаемых патогенозов ОД при COVID-19 является теория цитокинового шторма в носу, из-за чего у пациента может развиваться anosмия или гипосмия, что определило возможность использования глюкокортикостероидов как препаратов, обладающих противовоспалительным эффектом, для коррекции нарушений обонятельной функции.

В 2022 году Tragoonrungea J. и соавт. представили результаты объемного рандомизированного контролируемого исследования, в котором приняли участие более

200 пациентов с ОД, ассоциированной COVID-19. Пациенты были разделены на группы: в первой проводилось лечение с использованием раствора, содержащего глюкокортикостероид (будесонид): орошение полости носа 125 мл раствора, который содержал 1 мг будесонида в 500 мл натрия хлорида. Во второй проводилось лечение с использованием физиологического раствора: орошение полости носа раствором в объеме 125 мл. И в третьей группе пациенты не получали лечение, орошение полости носа не осуществлялось. Результаты проведенного исследования показали, что, несмотря на то что степень выраженности ОД на первой неделе была ниже в основной группе, по окончании лечения (через 3 недели) статически значимой разницы результатов между тремя группами выявлено не было [9].

Одной из причин возникновения ХД, возникающей на фоне инфицирования вирусом SARS-COV, считается дефицит цинка. При возникновении острого дефицита цинка во время острой фазы инфекции обнаруживалось снижение активности щелочной фосфатазы клеток вкусовых рецепторов, изменение белков слюны, содержащих цинк [10, 11], что и определило еще один из вариантов лечения – использование сульфата цинка. В 2021 году Abdelmaksoud и соавт. предоставили результаты рандомизированного контролируемого исследования, в котором приняло участие 134 пациента, 105 из которых имели ОД, ассоциированную с COVID-19. Пациенты с нарушением обонятельной функции были стохастически разделены на группы: в основной группе пациенты получали терапию в виде 220 мг сульфата цинка 2 раза в сутки, группа сравнения терапию не получала. До начала терапии пациентам производили контроль уровня цинка, но статически значимой разницы между пациентами с ОД и без нее получено не было, однако в группе пациентов с anosмией/гипосмией отмечено некоторое снижение уровня цинка в плазме крови. В результате исследования было выявлено, что у пациентов, которые получали цинк в сроки разрешения ОД, были короче, чем у пациентов, которые лечения не получали [11]. Однако ранее, в 2006 году, в работе Alexander Т. Н. было доказано, что использование цинка может привести к синдрому цинк-индуцированной anosмии, что, безусловно, осложняет использование цинка в качестве стандарта лечения ОД [12].

В литературных источниках было высказано предположение, что метаболит витамина А – ретиноевая кислота, которая способствует регенерации нейросенсорных клеток обонятельного рецептора за счет влияния на экспрессию генов при развитии эпителиальной ткани, участвует в синтезе гликопротеинов, усиливает рост и дифференцировку тканей [13–15].

В октябре 2023 года профессором Kumaresan К. и соавт. начато двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование с изучением эффекта интраназального введения витамина А на исход поствирусной ОД [16]. Однако необходимо отметить, что исследование, проведенное еще в 2012 году Reden J. и соавт., включающее оценку результатов влияния перорального приема витамина А на исход посттравматической и поствирусной

ОД, доказало неэффективность системного использования ретинола ацетата в дозировке 10 000 МЕ по сравнению с контрольной группой, которая получала арахисовое масло в таблетированной форме [17].

В 2020 году Ueha R. и соавт. была предложена теория патогенеза ОД, ассоциированной с COVID-19, предполагающая поражение обонятельного нейрона [18]. Известно, что производные ксантина (теофиллин, пентоксифиллин) играют важную роль в стимуляции активности обонятельных нейронов и влияют на аксональную регенерацию за счет повышения внутриклеточного уровня циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) [19, 20].

Основываясь на гипотезе положительного влияния теофиллина при нарушении обонятельной функции, Lee J. J. и соавт. в 2022 году провели двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное клиническое исследование, в котором приняли участие 22 пациента. Пациенты основной группы получали раствор, содержащий 400 мг теофиллина в 240 мл NaCl с готовой концентрацией 20 мкг/0,4 мл для промывания носовых пазух в течение 6 недель, пациенты группы контроля промывали носовые пазухи солевым раствором. Результаты исследования не выявили клинически значимых различий в улучшении обонятельной функции в обеих группах, несмотря на безопасность использования теофиллина на фоне проводимой терапии [21].

В работах Philpott C. 2017 года было изучено влияние цитрата натрия на концентрацию уровня кальция в слизистом секрете. Данные исследования показали, что снижение концентрации кальция под влиянием цитрата натрия приводит к повышению возбудимости обонятельных нейронов. Полученные результаты позволили авторам предположить, что использование цитрата натрия, возможно, улучшит обонятельную функцию. Philpott C. и соавт. было проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, в котором приняли участие 55 добровольцев. Пациенты в основной группе однократно орошали полость носа 0,5 мл 9% раствора цитрата натрия в каждую ноздрю, в группе контроля производили орошение стерильной водой. В ходе исследования у части пациентов основной группы были отмечены следующие побочные эффекты: боль в горле, парестезия в области носовых ходов, легкая ринорея и зуд. Авторами отмечено, что цитрат натрия временно в течение 2 часов снижает порог обоняния и улучшает способность к ассоциации. Таким образом, использование цитрата натрия способствовало улучшению не только количественных нарушений обоняния у пациентов, но и качественных. Однако анализ полученных результатов в динамике свидетельствовал, что эффект был временным и отмечались указанные побочные эффекты [22].

Использование альфа-липовой кислоты для лечения стойкой поствирусной ОД, представленное в 2002 году в работах Hummel T., было проведено на 23 добровольцах в возрасте от 22–79 лет. Пациенты принимали альфа-липоевую кислоту в дозировке 600 мг в течение 4,5 мес. Представленные результаты исследования свидетельствовали, что в 61% случаев пациенты отметили улучшение в виде

уменьшения выраженности количественных нарушений обоняния. По окончании лечения частота встречаемости паросмии снизилась с 48 до 22% [23].

В условиях рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, проведенного в 2020 году, Lerner D. K. и соавт. изучали влияние высоких доз омега-3 на скорость восстановления персистирующей ОД, ассоциированной с COVID-19. Данное исследование включало 77 пациентов. Пациенты основной группы получали добавку, содержащую 2 г омега-3, – 42 пациента, в контрольной группе испытуемые получали плацебо – 35 пациентов. Добровольцы ежедневно принимали выданные препараты на протяжении 6 недель. В результате исследования у пациентов, которые принимали высокие дозы омега-3, не было выявлено улучшения обонятельной функции по сравнению с группой контроля [24].

Неоднозначный метод лечения не только количественных, но и качественных нарушений обоняния предложил Cherobin G. B. и соавт. Авторы исследовали влияние нейтрального протаминавого инсулина Хагедорна (НПИХ) на ОД и его безопасность. В исследовании приняли участие 16 добровольцев, имеющих персистирующую ОД. Пациентам помещали в каждую обонятельную расщелину по 2 кусочка желатиновой губки, пропитанной НПИХ, по 40 МЕ с каждой стороны. Процедуру повторяли два раза в неделю в течение месяца. Уровень гликемии в крови измеряли до и после каждого сеанса. Результаты наблюдения свидетельствовали, что у пациентов отмечалось уменьшение выраженности не только количественных, но и качественных нарушений обоняния, при этом не регистрировалось критического снижения уровня глюкозы в крови [25].

Особый метод лечения в 2010 году был предложен для лечения стойкой ОД Vent J. и соавт. с проведением сеансов иглорефлексотерапии. После 10 еженедельных 30-минутных сеансов иглорефлексотерапии 53% пациентов отметили улучшение в виде уменьшения выраженности anosмии/гипосмии [26]. Подобные результаты были получены в 2016 году Dai Q. и соавт. в лечении стойкой ОД [27]. В обоих авторских исследованиях данный метод не использовался применительно к лечению ассоциированной COVID-19 ОД.

Представленный анализ литературных источников свидетельствует, что на данный момент убедительных результатов лечения стойкой ОД, ассоциированной с COVID-19, недостаточно, что требует дальнейшего углубленного изучения проблемы.

Общепризнанным методом лечения ХД является обонятельная тренировка. Данный метод эффективен, прост в реализации, а самое главное – безопасен. Обонятельная тренировка стимулирует регенерацию нейронов обонятельных рецепторов в области обонятельной слизистой оболочки за счет раздражения молекулами одоранта [28]. Классический набор ароматов, который используется для обонятельной тренировки, представлен ароматами розы, лимона, эвкалипта и гвоздики, при этом каждый из 4 ароматов следует нюхать в течение 30 секунд утром и вечером [29].

## Материалы и методы

Данное исследование включало ретро- и проспективную анализ 2 клинических случаев персистирующей ОД, ассоциированной с COVID-19, пациентов, проходивших лечение на базе неврологического отделения в Санкт-Петербургском государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Городская больница Святой преподобномученицы Елизаветы» (СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница»). Пациентам проводилась оценка неврологического статуса, обонятельной функции (с помощью Sniffin' Stick теста), результатов лабораторных и нейровизуализационных методов исследования. Пациентам проводился курс обонятельной тренировки в течение месяца с использованием ароматов розы, лимона, эвкалипта и гвоздики. После окончания курса обонятельной тренировки пациентам в динамике проведено исследование обонятельной функции.

### Клинический пример № 1

Пациент Ш., 24 года, обратился в неврологическое отделение СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница». Из анамнеза известно, что в феврале 2022 года пациент отметил появление давящей диффузной головной боли, повышение температуры тела до 37,9 °С в течение 2 дней, снижение восприятия запаха, заложенности и зуда в области носа, появление неприятного запаха, независимо от наличия его источника, а также извращенное восприятие многих привычных ароматов: прелая листва – ощущение ацетона с фекалиями, кофе – ощущение касторового масла, кожа – запах пороха. Пациенту был выставлен диагноз «коронавирусная инфекция, вирус идентифицирован, легкая форма, острая респираторная вирусная инфекция». Диагноз подтвержден результатами положительного мазка из верхних дыхательных путей для исследования на наличие РНК SARS-CoV-2.

В неврологическом статусе при поступлении 19.01.2023 обращает внимание: двусторонний мелкокорзмашистый установочный нистагм в крайних отведениях. Глубокая чувствительность: снижение вибрационной чувствительности до уровня голеностопного сустава. Болезненность при пальпации паравертебральных точек на уровне С3–С6, болезненность при перкуссии остистых отростков на уровне С3–С7. Легкий дефанс мышц шейно-воротниковой зоны. На момент осмотра данных за наличия очагового неврологического дефицита не получено.

*Клинический анализ крови* от 25.01.2023 – без особенностей. *Биохимический анализ крови* от 25.01.2023 – без особенностей. *Коагулограмма* от 25.01.2023 – обращает на себя внимание повышение АЧТВ 41,5 сек. (24,0–36,5) и снижение фибриногена 2,31 г/л (2,74–5,62).

Пациенту была выполнена оценка характера нарушений ОД с помощью батареи Sniffin' Stick (Burghart). Данный тест состоит из определения порога обоняния (t), дискриминации запаха (d) и идентификации запаха (i). TDI – это суммарный показатель, представляющий сумму 3 показателей. При нормосмии TDI варьируется от 48 до 30,5, при гипоосмии – от 30,4 до 16,5, при функциональной аносмии – менее 16,4.

Порог обоняния (t) у пациента Ш. от 19.01.2023 составил 4,25 (отмечается снижение порога обоняния, референсные значения более 7), дискриминации запаха (d) – 11 (сохранена, реф. зн. 11–16), идентификации запаха (i) – 11 (сохранена, реф. зн. 11–16), но при выполнении данной пробы многие запахи пациент идентифицировал отлично от предложенных вариантов: Соса Cola – этилбромизовалеринат (корвалол), сирень – запах рвоты, персик – кинза, трава – ацетон с фекалиями, имбирь – запах костра, копченое мясо – укроп, лук – запах сырости. Суммарный показатель TDI составил 26,25, что соответствует гипосмии (норма выше 30,5).

Результаты проведенной оценки обоняния позволили выявить у пациента признаки количественных нарушений (гипосмия) и качественных нарушений (паросмия и фантосмия [по результатам анамнеза]), что позволило рекомендовать пациенту выполнение обонятельной тренировки.

Повторное обследование с оценкой обонятельной функции в динамике 01.03.2023. Порог обоняния (t) у пациента Ш. от 01.03.2023 составил 9,5, дискриминации запаха (d) – 11, идентификации запаха (i) – 14, при этом пациент отмечает, что запах персика воспринимается им как запах клопов, а имбирь – как лаванда, это можно интерпретировать как остаточные проявления качественных нарушений обоняния – паросмии. Суммарный показатель TDI составил 34,5, что соответствует нормосмии.

Таким образом, проведенный курс терапии у данного пациента способствовал нормализации показателей количественных нарушений обоняния: увеличение показателя порога обоняния с 4,25 до 9,5, что соответствует нормосмии. Также отмечалось уменьшение выраженности качественных нарушений – паросмии и фантосмии, увеличение количества баллов при оценке показателя идентификации с 11 до 14 и уменьшение числа ароматов, которые пациент воспринимает извращенно, что указывает на уменьшение выраженности паросмии, урежение обонятельных галлюцинаций, беспокоивших пациента до начала курса обонятельной тренировки.

### Клинический пример № 2

Пациентка З., 37 лет, обратилась в неврологическое отделение СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница» 01.04.2023 с жалобами на снижение восприятия запаха, извращение восприятия запаха человеческого пота и духов.

Из анамнеза известно, что в апреле 2020 года пациентка отметила острое снижение восприятия запаха, извращение вкуса, заложенность и зуд в области носа, одышку, повышение температуры тела до 38,2 °С, которая продолжалась до 3 недель, также пациентка отмечала периодическое появление неприятного запаха независимо от наличия его источника, а также изменение многих привычных ароматов: человеческого пота и духов. Пациентке был выставлен диагноз «коронавирусная инфекция, вирус идентифицирован, среднетяжелая форма; дыхательная недостаточность 0–1; острая респираторная вирусная инфекция», подтвержден результатами положительного мазка из верхних дыхательных путей для исследования на наличие РНК SARS-CoV-2.

В неврологическом статусе при поступлении 01.04.2023 обращает внимание: двусторонний мелкокорзинчатый установочный нистагм в крайних отведениях; легкий дефанс мышц шейно-воротниковой зоны. На момент осмотра данных за наличие очагового неврологического дефицита не получено.

*Клинический анализ крови* от 05.04.2023 – без особенностей. *Биохимический анализ крови* от 05.04.2023 – без особенностей. *Коагулограмма* от 05.04.2023 – обращает на себя внимание повышение D-димера 598 нг/мл (реф. зн. 400–500).

Повышение уровня D-димера может быть обусловлено постоянным приемом пациенткой комбинированного орального контрацептива Дициклен.

Пациентке проведена оценка ОД с помощью батареи Sniffin' Stick (Burghart). Порог обоняния (t) у пациентки 3. от 01.04.2023 составил 2,5 (отмечается снижение порога обоняния, реф. зн. более 7), дискриминации запаха (d) – 7 (снижена, реф. зн. 11–16), идентификации запаха (i) – 10 (снижена, реф. зн. 11–16). Суммарный показатель TDI составил 19,5, что соответствует гипосмии (норма более 30,5).

Результаты проведенной оценки обоняния позволили выявить признаки количественных нарушений (гипосмия) и качественных нарушений (паросмия и фантосмия [по результатам анамнеза]), что позволило рекомендовать пациентке выполнение обонятельной тренировки на протяжении не менее месяца. Однако пациентка тренировку выполняла нерегулярно.

Повторное обследование в динамике пациентке проведено через 1 месяц, 06.05.2023. Порог обоняния (t) у пациентки 3. от 06.05.2023 составил 3,5 (снижение порога обоняния, норма более 7), дискриминации запаха (d) – 11 (сохранена, реф. зн. 11–16), идентификации запаха (i) – 11 (сохранена, реф. зн. 11–16). Суммарный показатель TDI составил 25,5, что соответствует гипосмии.

Таким образом, проведенный курс терапии у данной пациентки способствовал уменьшению выраженности количественных нарушений обоняния: увеличение показателя порога обоняния с 2,5 до 3,5, гипосмия, с уменьшением выраженности признаков качественных нарушений – паросмии и фантосмии, увеличение количества баллов при оценке показателя идентификации с 10 до 11, урежение обонятельных галлюцинаций, беспокоивших пациентку до начала курса обонятельной тренировки.

## Обсуждение

В работах von Bartheld C. S. и соавт. была выявлена закономерность между встречаемостью ОД и тяжестью течения COVID-19. Было доказано, что частота встречаемости ОД ниже у пациентов, имеющих в анамнезе тяжелое течение COVID-19 [3]. В представленных клинических случаях пациенты перенесли инфекцию в легкой и средне-тяжелой форме, что косвенно согласуется с результатами зарубежных коллег.

При оценке лабораторных показателей клинического и биохимического анализа крови не было выявлено значимых отклонений.

В двух представленных клинических случаях у пациентов была персистирующая ОД, ассоциированная с COVID-19. В обоих случаях пациенты отмечали наличие у них нарушений обоняния, которые были подтверждены результатами объективного исследования с помощью Sniffin' Stick. В обоих случаях у пациентов были выявлены признаки и количественного, и качественного нарушения обонятельной функции. Проведенный курс с использованием обонятельной тренировки способствовал достоверному восстановлению обонятельной функции. На протяжении выполнения обонятельной тренировки пациенты не отмечали побочных эффектов, что доказывает безопасность использования данного метода лечения. Несмотря на простоту и доступность используемого метода, не все пациенты соблюдали четкую приверженность к рекомендованной терапии: нарушали последовательность рекомендаций, пропускали выполнение тренировки или выполняли ее с нарушениями, используя только 2 аромата. Важно отметить, что большинство пациентов проявили желание провести указанный курс лечения повторно из-за простоты и эффективности метода лечения, что способствовало значительному увеличению качества жизни пациентов.

## Список литературы / References

1. Killingley B., Mann A. J., Kalinova M. et al. Safety, tolerability and viral kinetics during SARS-CoV-2 human challenge in young adults. *Nat Med.* 2022 May; 28 (5): 1031–1041. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01780-9>
2. Butowl R., Bilinska K., von Bartheld C. S. Olfactory dysfunction in COVID-19: new insights into the underlying mechanisms. *Trends Neurosci.* 2023 Jan; 46 (1): 75–90. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2022.11.003>. Epub 2022 Nov 16.
3. von Bartheld C. S., Hagen M. M., Butowl R. Prevalence of Chemosensory Dysfunction in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis Reveals Significant Ethnic Differences. *ACS Chem Neurosci.* 2020 Oct 7; 11 (19): 2944–2961. <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.0c00460>
4. Радциг Е.Ю. О классификации обонятельных расстройств (по материалам отечественных и зарубежных документов) / Радциг Е.Ю., Осипова Е.П. *Российская оториноларингология.* 2019; 100 (3): 87–92.
5. Radtsig E. Yu., Osipova E. P. About the classification of olfactory disorders (based on domestic and foreign documents). 2019; 100 (3): 87–92.
6. Adamova A. S., Klocheva E. G., Goldobin V. B. Качественные нарушения обоняния у пациентов со стойкой обонятельной дисфункцией, ассоциированной с COVID-19 / Adamova A. S., Klocheva E. G., V. B. Goldobin. 2023.
7. Adamova A. S., Klocheva E. G., Goldobin V. V. Qualitative olfactory disorders in patients with persistent olfactory dysfunction associated with COVID-19. 2023.
8. Lefebvre C., Glanville J., Briscoe S. et al. Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 6.1 (updated September 2020). Cochrane, 2020. Available from [training.cochrane.org/handbook](http://training.cochrane.org/handbook).
9. Webster K. E., O'Byrne L., MacKeith S. et al. Interventions for the prevention of persistent post-COVID-19 olfactory dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022 Sep 5; 9 (9): CD013877. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013877.pub3>
10. Gerkin R. C., Ohla K., Veldhuizen M. G., et al. Recent Smell Loss Is the Best Predictor of COVID-19 Among Individuals With Recent Respiratory Symptoms. *Chem Senses.* 2021 Jan 1; 46–81. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjaa081>
11. Tragoonrungrunsea J., Tangbunrungham N., Nitivanichsakul T. et al. Corticosteroid nasal irrigation as early treatment of olfactory dysfunction in COVID-19: A prospective randomised controlled trial. *Clin Otolaryngol.* 2023 Mar; 48 (2): 182–190. <https://doi.org/10.1111/coa.14004>.
12. Pisano M., Hilaris O. Zinc and Taste Disturbances in Older Adults: A Review of the Literature. *Consult Pharm.* 2016 May; 31 (5): 267–70. <https://doi.org/10.4140/TCP.n.2016.267>
13. Abdelmaksoud A. A., Ghweil A. A., Hassan M. H. et al. Olfactory Disturbances as Presenting Manifestation Among Egyptian Patients with COVID-19: Possible Role of Zinc. *Biol Trace Elem Res.* 2021 Nov; 199 (11): 4101–4108. <https://doi.org/10.1007/s12011-020-02546-5>
14. Alexander T. H., Davidson T. M. Intranasal zinc and anosmia: the zinc-induced anosmia syndrome. *Laryngoscope.* 2006 Feb; 116 (2): 217–20. <https://doi.org/10.1097/01.mlg.0000191549.17796.13>
15. Balmer J. E., Blomhoff R. Gene expression regulation by retinoic acid. *J. Lipid Res.* 2002 Nov; 43 (11): 1773–808. <https://doi.org/10.1194/jlr.r100015-jr200>
16. Brann J. H., Firestein S. J. A lifetime of neurogenesis in the olfactory system. *Front Neurosci.* 2014 Jun 26; 8: 182. <https://doi.org/10.3389/fnins.2014.00182>
17. Paschaki M., Cammas L., Muta Y. et al. Retinoic acid regulates olfactory progenitor cell fate and differentiation. *Neural Dev.* 2013 Jul 5; 8: 13. <https://doi.org/10.1186/1749-8104-8-13>

16. Kumaresan K., Bengtsson S., Sami S. et al. A double-blinded randomised controlled trial of vitamin A drops to treat post-viral olfactory loss: study protocol for a proof-of-concept study for vitamin A nasal drops in post-viral olfactory loss (APOLLO). *Pilot Feasibility Stud.* 2023 Oct 12; 9 (1): 174. [https://doi: 10.1186/s40814-023-01402-2](https://doi.org/10.1186/s40814-023-01402-2)
17. Reden J., Lill K., Zahner T. et al. Olfactory function in patients with postinfectious and posttraumatic smell disorders before and after treatment with vitamin A: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Laryngoscope.* 2012 Sep; 122 (9): 1906–9. [https://doi: 10.1002/lary.23405](https://doi.org/10.1002/lary.23405)
18. Ueha R., Kondo K., Kagoya R., et al. ACE2, TMPRSS2, and Furin expression in the nose and olfactory bulb in mice and humans. *Rhinology.* 2021 Feb 1; 59 (1): 105–109. [https://doi: 10.4193/Rhin20.324](https://doi.org/10.4193/Rhin20.324)
19. Barnes P. J. Theophylline. *Pharmaceuticals (Basel).* 2010 Mar 18; 3 (3): 725–747. [https://doi: 10.3390/ph3030725](https://doi.org/10.3390/ph3030725)
20. Neumann S., Bradke F., Tessier-Lavigne M. et al. Regeneration of sensory axons within the injured spinal cord induced by intraganglionic cAMP elevation. *Neuron.* 2002 Jun 13; 34 (6): 885–93. [https://doi: 10.1016/s0896-6273\(02\)00702-x](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(02)00702-x). PMID: 12086637
21. Lee J. J., Peterson A. M., Kallogjeri D. et al. Smell Changes and Efficacy of Nasal Theophylline (SCENT) irrigation: A randomized controlled trial for treatment of post-viral olfactory dysfunction. *Am. J. Otolaryngol.* 2022 Mar-Apr; 43 (2): 103299. [https://doi: 10.1016/j.amjoto.2021.103299](https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2021.103299)
22. Philpott C. M., Erskine S. E., Clark A. et al. A randomised controlled trial of sodium citrate spray for non-conductive olfactory disorders. *Clin Otolaryngol.* 2017 Dec; 42 (6): 1295–1302. [https://doi: 10.1111/coa.12878](https://doi.org/10.1111/coa.12878)
23. Hummel T., Heilmann S., Hüttenbrück K. B. Lipoic acid in the treatment of smell dysfunction following viral infection of the upper respiratory tract. *Laryngoscope.* 2002 Nov; 112 (11): 2076–80. [https://doi: 10.1097/0005537-200211000-00031](https://doi.org/10.1097/0005537-200211000-00031)
24. Lerner D. K., Garvey K. L., Arighi-Allison A. et al. Omega-3 Fatty Acid Supplementation for the Treatment of Persistent COVID-Related Olfactory Dysfunction. *Am J Rhinol Allergy.* 2023 Sep; 37 (5): 531–540. [https://doi: 10.1177/19458924231174799](https://doi.org/10.1177/19458924231174799)
25. Cherobin G. B., Guimarães R. E. S., de Paula Gomes M. C. et al. Intranasal Insulin for the Treatment of Persistent Post-COVID-19 Olfactory Dysfunction. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2023 Sep; 169 (3): 719–724. [https://doi: 10.1002/ohn.352](https://doi.org/10.1002/ohn.352)
26. Vent J., Wang D. W., Damm M. Effects of traditional Chinese acupuncture in post-viral olfactory dysfunction. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010 Apr; 142 (4): 505–9. [https://doi: 10.1016/j.otohns.2010.01.012](https://doi.org/10.1016/j.otohns.2010.01.012)
27. Dai Q., Pang Z., Yu H. Recovery of Olfactory Function in Postviral Olfactory Dysfunction Patients after Acupuncture Treatment. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2016; 2016: 4986034.1–6. [https://doi: 10.1155/2016/4986034](https://doi.org/10.1155/2016/4986034)
28. Damm M., Schmill L., Müller C. A. et al. Diagnostik und Therapie von Riechstörungen. *HNO.* 2019 Apr; 67 (4): 274–281. [https://doi: 10.1007/s00106-019-0614-x](https://doi.org/10.1007/s00106-019-0614-x)
29. Whitcroft K. L., Hummel T. Clinical Diagnosis and Current Management Strategies for Olfactory Dysfunction: A Review. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019 Sep; 145 (9): 846–853. [https://doi: 10.1001/jamaoto.2019.1728](https://doi.org/10.1001/jamaoto.2019.1728)

Статья поступила / Received 12.05.2024

Получена после рецензирования / Revised 03.09.2024

Принята к публикации / Accepted 18.09.2024

#### Сведения об авторах

**Адамова Анастасия Сергеевна**, аспирант III года обучения на кафедре неврологии имени академика С. Н. Давиденкова.  
E-mail: [adamowa.anastasya@yandex.ru](mailto:adamowa.anastasya@yandex.ru)

**Клочева Елена Георгиевна**, д.м.н., проф. E-mail: [klocheva@mail.ru](mailto:klocheva@mail.ru).  
ORCID: 0000-0001-6814-0454

**Голдобин Виталий Витальевич**, д.м.н., зав. кафедрой неврологии имени академика С. Н. Давиденкова. E-mail: [vitalii.goldobin@szgmu.ru](mailto:vitalii.goldobin@szgmu.ru).  
ORCID: 0000-0001-9245-8067. SPIN: 4344–5782

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

**Автор для переписки:** Адамова Анастасия Сергеевна.  
E-mail: [adamowa.anastasya@yandex.ru](mailto:adamowa.anastasya@yandex.ru)

**Для цитирования:** Адамова А. С., Клочева Е. Г., Голдобин В. В. Варианты стойкой обонятельной дисфункции, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией, и результаты лечения. *Медицинский алфавит.* 2024; (21): 57–62. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-21-57-62>

#### About authors

**Adamova Anastasia S.**, 3rd year postgraduate student at Dept of Neurology n.a. academician S. N. Davidenkov. E-mail: [adamowa.anastasya@yandex.ru](mailto:adamowa.anastasya@yandex.ru)

**Klocheva Elena G.**, DM Sci (habil.), professor. E-mail: [klocheva@mail.ru](mailto:klocheva@mail.ru).  
ORCID: 0000-0001-6814-0454

**Goldobin Vitaly V.**, DM Sci (habil.), head of Dept of Neurology n.a. academician S. N. Davidenkov. E-mail: [vitalii.goldobin@szgmu.ru](mailto:vitalii.goldobin@szgmu.ru).  
ORCID: 0000-0001-9245-8067. SPIN: 4344–5782

North-Western State Medical University n.a. I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

**Corresponding author:** Adamova Anastasia S. E-mail: [adamowa.anastasya@yandex.ru](mailto:adamowa.anastasya@yandex.ru)

**For citation:** Adamova A. S., Klocheva E. G., Goldobin V. V. Variants of persistent olfactory dysfunction associated with Novel Coronavirus infection and treatment results. *Medical alphabet.* 2024; (21): 57–62. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-21-57-62>

