

Взаимосвязь между стойкой обонятельной дисфункцией, ассоциированной с COVID-19 и морфологией обонятельной луковицы

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

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

РЕЗЮМЕ

Обонятельные нарушения в эпоху пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) актуальны как никогда. Согласно статистическим данным, около 60% пациентов предъявляют жалобы на обонятельную дисфункцию (ОД) в острый период, но после выздоровления от COVID-19 сохраняется стойкая обонятельная дисфункция более 1 месяца у 6,2% пациентов. Однако за медицинской помощью обращаются не более 5% со стойкой ОД. В настоящее время диагностика ОД затруднена ввиду отсутствия единого протокола обследования. Основываясь на изменении объема обонятельной луковицы (ОЛ), предприняты попытки сопоставления данных МРТ обонятельного нерва и выраженности ОД, в то же время не стоит забывать, что помимо объема ОЛ важна оценка морфологических изменений ОЛ, возникающих в ответ на прямое респираторное воздействие. В статье приводится актуальная информация, включающая оценку 15 метаанализов, посвященных особенностям МРТ-диагностики ОД, ассоциированной с COVID-19, а также результаты личного опыта авторов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: стойкая обонятельная дисфункция, COVID-19, МРТ обонятельного нерва, морфология обонятельной луковицы.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

The relationship between persistent olfactory dysfunction associated with COVID-19 and olfactory bulb morphology

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

North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

SUMMARY

Olfactory disorders are more relevant than ever in the era of the pandemic of the new coronavirus infection (COVID-19). According to statistical data, about 60% of patients complain of olfactory dysfunction (OD) in the acute period, while 6.2% of patients note that complaints persist for more than a month after recovery from COVID-19. However, no more than 5% of those with persistent OD seek medical help. Currently, the diagnosis of OD is difficult due to the lack of a single examination protocol. Attempts have been made to compare the MRI data of the olfactory nerve and the severity of OD, based on changes in the volume of the olfactory bulb (OB), at the same time, one should not forget that in addition to the volume of OB, it is possible to assess the morphology of OB, which changes in response to direct respiratory exposure. The article provides up-to-date information, including an assessment of 15 meta-analyses on the features of MRI diagnosis of OD associated with COVID-19, as well as the results of the authors' personal experience.

KEYWORDS: persistent olfactory dysfunction, COVID-19, MRI, morphology of the olfactory bulb

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

Введение

Обоняние с точки зрения эволюции является древнейшим органом чувств, играющим важную роль в жизни человека, позволяющим человеку взаимодействовать с окружающей средой. Люди в меньшей степени полагаются на информацию, полученную от обонятельного анализатора по сравнению с другими млекопитающими (в организме человека выявлено около 400 генов, участвующих в кодировании информации об обонятельной системе, в то время как у мышей эта цифра достигает 1000) [1]. Обоняние влияет на здоровье человека, играет решающую роль в поведении, участвует в формировании адекватного пищевого поведения, обуславливает формирование пищевых предпочтений, предостерегает от опасности, влияет на эмоционально-волевую систему человека, формирует половое поведение [2, 3].

По данным Burges Watson et al., хемосенсорная дисфункция (ХД) приводит к серьезным нарушениям в повседневной жизни, оказывая влияние на психологическое благополучие, физическое здоровье, отношения с партнером и самооценку [4].

Согласно результатам проведенного исследования в 2014 г., было отмечено, что обонятельная дисфункция (ОД) являлась неконтролируемым предиктором 5-летней смертности в национальной репрезентативной выборке пожилых людей. Обонятельная дисфункция была независимым фактором риска смерти, более сильным, чем такие распространенные причины смерти, как сердечная недостаточность, болезни легких и онкологические заболевания. По мнению авторов, ОД является предвестником либо фундаментальных механизмов старения, либо воздействия окружающей среды, либо взаимодействия между ними, не являясь самостоятельной причиной смерти [2]. Одной из гипотез, объясняющих влияние ОД на 5-летнюю смертность, была теория обонятельного вектора нейродегенеративных заболеваний. Обонятельный нерв является единственным черепным нервом, непосредственно контактирующим с факторами окружающей среды. Путем прямого респираторного воздействия (загрязнение, токсины, аллергены) патогены способны достигать структур центральной нервной системы, вызывая ее повреждение [5].

С момента начала пандемии COVID-19 интерес к теме хемосенсорной дисфункции резко вырос. Было доказано, что ХД является ранним патогномичным симптомом инфицирования SARS-CoV-2. Подтверждена взаимосвязь между COVID-19 и ОД – около 80 % пациентов предъявляли жалобы на ХД [6, 7].

При такой высокой частоте встречаемости ОД наибольшее количество вопросов у клиницистов вызывает диагностика. В попытке систематизировать жалобы пациентов на обонятельную дисфункцию был разработан самоопросник обонятельных расстройств (QOD), позволяющий врачу во время приема оценить наличие у пациента ОД [8]. Однако данный самоопросник оценивает субъективные ощущения, не позволяя более точно объективизировать обонятельные жалобы, поэтому на данный момент с этой целью используют ольфактометрический ортоназальный психофизический метод. Наиболее распространенными являются три метода: University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT); Connecticut Chemosensory Clinical Research Center Test (CCCRC); Sniffin' Sticks test. Наиболее популярным ввиду универсальности, простоты в использовании с всеобщей оценкой обонятельной дисфункции является Sniffin' Sticks test. Тест включает оценку порога обоняния, способность к идентификации и дискриминации аромата [9].

Еще одним способом доказать наличие у пациента ОД является использование магнитно-резонансной томографии (МРТ) обонятельного нерва, позволяющего оценить объем ОЛ, морфологию ОЛ, интенсивность сигнала с ОЛ, интенсивность сигнала с первичной обонятельной коры (ПОК). Полученные результаты помогают в дифференциальном диагнозе, этиологии ОД и оценке прогноза восстановления [10, 11].

Представленный анализ литературных данных свидетельствует, что на данный момент не существует единого общепризнанного протокола оценки обонятельной дисфункции, также ассоциированной с COVID-19, с помощью МРТ обонятельного нерва, что требует дальнейшего углубленного изучения проблемы. Наряду с анализом медицинской литературы в статье представлены результаты личного опыта авторов.

Анатомия и физиология обонятельной системы

В обонятельном анализаторе принято выделять периферическую (обонятельный эпителий) и центральную части (обонятельная луковица), а также специфические обонятельные области головного мозга (первичную и вторичную обонятельную кору). Обонятельный эпителий – псевдомногослойный нейроэпителий, содержащий обонятельные сенсорные нейроны (ОСН). Несмотря на то что каждый обонятельный нейрон имеет только один тип рецепторного белка [12], человек может различать не менее 1 триллиона обонятельных стимулов [13]. Эта способность обусловлена специфическими особенностями молекул одоранта проявлять сродство более чем с одним типом рецепторов, тем самым генерируя сложный сенсорный сигнал [14].

Каждый аксон ОСН передает информацию в два топографически закрепленных клубочка, по одному на медиальной и латеральной поверхностях обонятельной луковицы (ОЛ) [15]. Таким образом, ОЛ функционирует как центральный узел и координатор передачи обонятельного

потенциала, первоначально обрабатывая обонятельную сенсорную информацию перед ее передачей в первичную обонятельную кору [16]. В связи с тем, что ОЛ передает информацию сразу в ПОК, минуя ядра таламуса, ряд авторов считают обонятельную луковицу «обонятельным таламусом» [17]. К первичной обонятельной коре относят переднее обонятельное ядро (ПОЯ), обонятельный бугорок, грушевидную кору, переднее кортикальное миндалевидное ядро, периамигдалоидную кору и боковую часть энторинальной коры. Связи ПОК с лимбической системой обеспечивают функциональные связи между обонянием, памятью, эмоциями и вкусом.

Анатомия обонятельной луковицы

Обонятельная луковица расположена в передней черепной ямке над кривовидной пластинкой решетчатой кости и имеет слоистую структуру [16]. Выделяют 6 слоев, каждый из которых имеет определенные типы клеток. Внешний слой – аксоны ОСН направляются от обонятельного эпителия, которые во втором слое – клубочковом – образуют синапсы с митральными (МК) и пучковыми клетками (ПК). Вставочные нейроны, такие как перигломерулярные, наружные хохлатые клетки и гранулярные клетки (ГК), модулируют синаптическую активность внутри клубочкового слоя. Перигломерулярные клетки оплетают весь клубок и поддерживают реципрокные дендродендритные синапсы с МК и ПК. Под клубочковым слоем находятся наружный сетчатый слой и слой митральных клеток, содержащие клеточные тела МК или ПК соответственно. МК и ПК являются основными выходными нейронами ОЛ, их аксоны образуют пучки, которые сливаются, проходят через ОЛ и образуют обонятельный тракт. Эта сложная организация типов клеток в ОВ обеспечивает интеграцию и обработку обонятельных сигналов, в конечном итоге формируя восприятие запахов [3].

Механизм обоняния

Молекула одоранта достигает обонятельный эпителий двумя путями. Ортоназальным – во время дыхательного акта через нос (ортоназальный – снаружи) или ретроназальным – через заднюю часть рта во время жевания, тем самым способствуя восприятию вкуса. Попадая в носовую полость, одорант достигает ОЭ, вызывая деполяризацию мембраны обонятельного сенсорного нейрона. ОСН представляют собой биполярные клетки, имеющие единственный дендрит, располагающийся на апикальной поверхности обонятельного эпителия, имеющий утолщенное булавовидное окончание, покрытое обонятельными ресничками. Аксоны ОСН сходятся и направляются через кривовидную пластинку к ОЛ, образуя первый черепной нерв – обонятельный. Аксоны ОСН образуют синаптические связи с МК, ПК и вставочными нейронами в клубочках. Аксоны МК и ПК, образуя обонятельный тракт, направляются напрямую в ПОК. В то время как аксоны МК проецируются по всей обонятельной коре, ПК проецируют свои аксоны только на переднемедиальную часть обонятельной коры: переднее обонятельное ядро, обонятельный бугорок, ростровентральная часть передней грушевидной коры – ключевые области мозга, составляющие ПОК, являются частью лимбической системы, связывая обоняние с эмоциями [18].

Классификация обонятельных нарушений

Единой классификации обонятельных нарушений не существует.

Одним из вариантов классификации ОД является разделение по времени существования нарушений: транзиторная (временная) ОД и персистирующая (стойкая), сохраняющаяся у пациента более 4 недель [19].

Обонятельные нарушения также можно разделить на количественные и качественные нарушения.

До 2023 года в медицинской литературе встречалась терминологическая гетерогенность в отношении описания обонятельной дисфункции. Термин «дизосмия» ранее характеризовал качественные нарушения и рядом авторов использовался как синоним термина «паросмия» [20]. Однако, согласно опубликованному консенсусному заявлению рабочей группы по клиническому обонянию, термин «дизосмия» следует использовать в качестве общего термина для описания наличия количественной и/или качественной обонятельной дисфункции [21].

Согласно опубликованному заявлению, под количественными нарушениями обонятельной функции следует понимать гипосмию, аносмию и гиперосмию.

Гиперосмия – количественное увеличение обонятельной функции, соответствующее исключительно высокому баллу в психофизическом обонятельном тесте (например, выше 90-го перцентиля).

Гипосмия – количественное снижение обонятельной функции.

Аносмия – количественное снижение обонятельной функции до такой степени, что обоняние не используется в повседневной жизни.

Для описания качественных нарушений обонятельной дисфункции рабочей группой по клиническому обонянию предложено использовать термины «обонятельная непереносимость», «паросмия» и «фантосмия».

Обонятельная непереносимость – качественная обонятельная дисфункция, при которой пациенты, не имея искажения восприятия аромата, жалуются на субъективное усиление запахов и нетерпимы к повседневным ароматам.

Паросмия – искаженное восприятие запаха при наличии раздражителя во вдыхаемом воздухе.

Фантосмия, или обонятельные галлюцинации, – восприятие аромата при отсутствии раздражителя во вдыхаемом воздухе [21].

Обонятельную дисфункцию классифицируют по этиологическому фактору: ОД, связанная с синоназальными заболеваниями; постинфекционная; отдельно выделяют ОД, ассоциированную с инфицированием SARS-CoV-2; посттравматическую; ОД, связанную с неврологическими заболеваниями (болезнью Паркинсона и Альцгеймера); связанную со старением; врожденную (генетическая) ОД [22].

Диагностика обонятельной дисфункции

Во время пандемии COVID-19 перед клиницистами остро встал вопрос о выявлении и объективизации жалоб на ОД. На данный момент предложены четыре основные группы диагностических методов:

- I. Ринологические методы + морфологические.
- II. Ольфактометрические методы:

- a) субъективные (психофизические);
- b) объективные (электрофизические).

III. Дополнительные (визуализационные) методы.

IV. Другие методы (стандартизированное анкетирование для диагностики хемосенсорной дисфункции).

В качестве дополнительных визуализационных методов используются: компьютерная томография (КТ) придаточных пазух носа и МРТ обонятельного нерва.

При КТ оценивают проходимость дыхательных путей. Данный способ эффективен лишь для верификации синоназальных причин ОД, поиска обструкции обонятельной щели (отеком, искривлений носовой перегородкой, объемным образованием). Метод не достоверен при постинфекционной ОД и не позволяет клиницисту подтвердить сроки сохраняющейся ОД [22].

При выполнении МРТ обонятельного нерва специалисты оценивают объем ОЛ, морфологию ОЛ, интенсивность сигнала с ОЛ, интенсивность сигнала с ПОК.

Анализ результатов МРТ обонятельного нерва у пациентов, имеющих обонятельную дисфункцию, в том числе стойкую ОД, ассоциированную COVID-19, достоверно подтвердил наличие уменьшения объема ОЛ по сравнению с контрольной группой [24–26]. Однако в ряде работ статистически достоверных различий в объеме ОЛ получено не было [27].

Важным параметром для объективизации обонятельной дисфункции с помощью МРТ также является оценка зон ПОК и вторичной обонятельной коры для обнаружения структурных аномалий и оценки наличия атрофии серого и белого вещества.

В исследовании была выявлена корреляция между наличием у пациентов стойких количественных нарушений обоняния, возникших на фоне инфекции, и объемом обонятельной луковицы, глубиной обонятельной борозды и объемом серого вещества в правой орбитофронтальной коре (ОФК) [28]. Подобного характера изменения в виде снижения плотности серого вещества в прямой извилине, медиальной ОФК, передней поясной извилине, островке были выявлены у пациентов со стойкими количественными нарушениями обоняния, возникшими после травмы головы [29]. Подтверждение наличия выявляемой корреляции отражено в результатах метаанализа по оценке обонятельной дисфункции, возникшей у пациентов на фоне COVID-19: в 18,8% случаев определялось уменьшение объема серого вещества в ОФК, передней поясной извилине, островке, парагиппокампальной и грушевидной коре [25].

Помимо объема обонятельной луковицы, серого и белого вещества также важно оценивать морфологию ОЛ. Выделяют несколько форм обонятельных луковиц (*рис. 1*): овальную, круглую, плоско-выпуклую, в форме банана, неоднородную, плоскую, рассеянную.

Для результативной оценки формы ОЛ при МРТ-диагностике выделяют типы морфологических вариантов обонятельной луковицы (*рис. 2*): тип N – строение считается нормальным, если обонятельная луковица имеет овальную или перевернутую J-образную форму. Типом R считается, если ОЛ имеет сморщенную или уплощенную форму без деформации контура (не дольчатое строение). Тип D – при наличии асимметричной контурной дольки

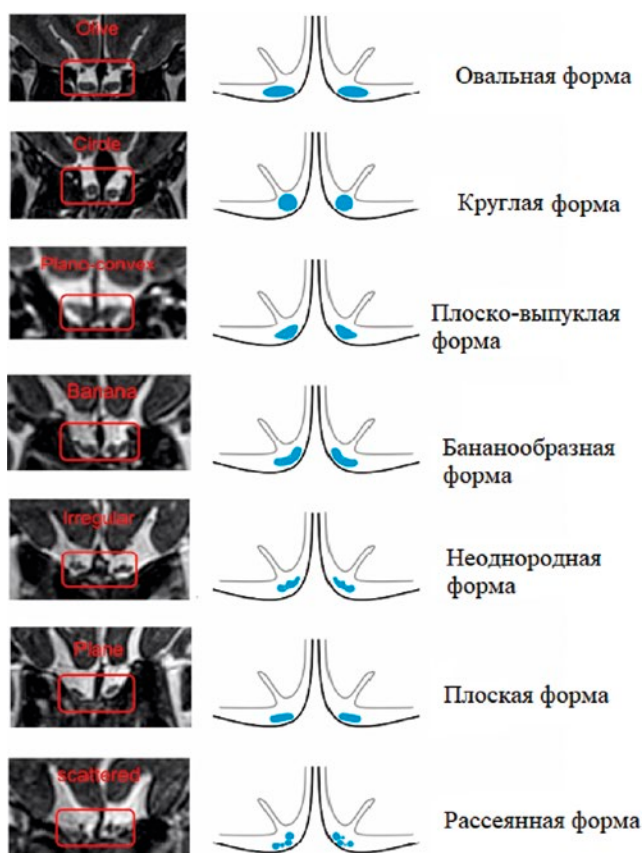


Рисунок 1. Морфологические варианты обонятельной луковицы
Примечание. Взято из: Whitcroft KL, Altundag A, Balungwe P. Position paper on olfactory dysfunction: 2023. Rhinology. 2023 Oct 1; 61 (33): 1–108. DOI: 10.4193/Rhin22.483. PMID: 3745428

или гиперинтенсивного фокуса >1 на T2-изображениях [10, 30]. Морфологические варианты обонятельной луковицы и типы морфологических вариантов обонятельной луковицы представлены на рисунках 1 и 2.

МРТ головного мозга. А: пациентка П. из контрольной группы, 23 лет, на момент обследования не имеющая обонятельной дисфункции, морфологический тип ОЛ – N, форма обонятельной луковицы перевернутая J-образная (белой стрелкой показана правая ОЛ). В: пациент А. из основной группы, 29 лет, на момент осмотра имеющий стойкую обонятельную дисфункцию, морфологический тип ОЛ справа (толстая белая стрелка) тип D (дольчатое строение), слева (тонкая белая стрелка) тип R (плоско-выпуклая форма).

Согласно результатам метаанализа, у пациентов с COVID-19 ассоциированной обонятельной дисфункцией более чем у 50 % выявлялась аномальная морфология

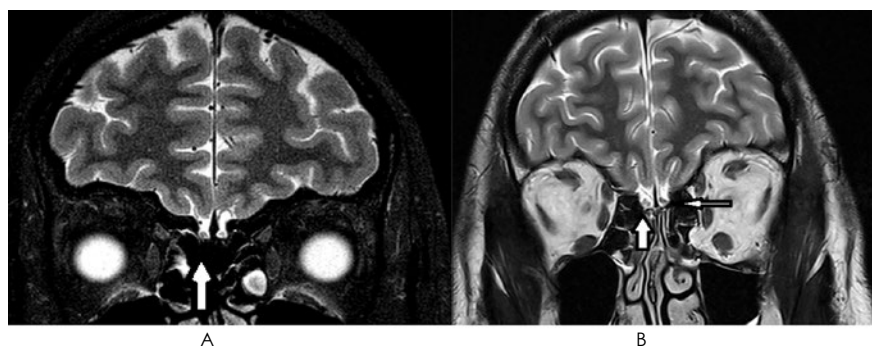


Рисунок 2. Типы морфологических вариантов обонятельной луковицы

обонятельной луковицы, в аналогичном исследовании в 56,5 % случаев пациенты ОЛ имели дольчатую или прямоугольную форму [11, 31]. У пациентов с количественными нарушениями обонятельной дисфункции, ассоциированными с COVID-19, достоверно чаще выявлялись аномальные типы ОЛ, однако взаимосвязи между ОД и объемом ОЛ или глубиной обонятельной борозды получено не было [30].

Материалы и методы

Был проведен ретро- и проспективный анализ 115 пациентов, разделенных на основную и контрольную группы. В основную группу вошли 60 пациентов, имевших персистирующую обонятельную дисфункцию, ассоциированную с COVID-19, проходивших лечение на базе неврологического отделения в СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница». В контрольную группу вошли 55 пациентов, не имеющих обонятельной дисфункции, но являющихся реконвалесцентами COVID-19. 20 пациентам, выбранным случайным образом из основной группы, и 8 пациентам из группы контроля была выполнена магнитно-резонансная томография обонятельного нерва Magnetom Symphony (Siemens), Magnetom Avanto (Siemens) или Panorama (Philips) с напряженностью магнитного поля 3 Тл. При этом применялись режимы T1-ВИ, T2-ВИ, T2 d-f (FLAIR), что позволяло изучить изображения головного мозга на сагиттальной, аксиальной и коронарной плоскостях.

Результаты

В основную группу вошли 60 пациентов, из них 62 % женщин и 38 % мужчин, имеющих стойкую обонятельную дисфункцию (более 1 месяца), ассоциированную с COVID-19, не имеющих проблем с обонянием до инфицирования. В контрольную группу вошло 55 пациентов, из них 71 % женщин и 29 % мужчин, на момент исследования не имеющих ОД, но являющихся реконвалесцентами COVID-19.

Средний возраст пациентов в основной группе составил $27,79 \pm 9,0$, в контрольной группе – $27,03 \pm 8,5$. Все пациенты в основной группе имели обонятельную дисфункцию, средний балл TDI (суммарного показателя ОД) составил $25,56 \pm 5,37$, в контрольной группе пациенты имели нормосмию и средний балл TDI $33,3 \pm 5,36$. Средний балл Т (порога обоняния) в основной группе – $5,56 \pm 2,26$, в группе контроля – $8,09 \pm 2,3$. Средний балл D (дискриминации) в основной группе – $10,61 \pm 2,1$, в группе контроля – $12 \pm 2,6$. Средний балл I (идентификации) в основной группе – $9,79 \pm 2,2$, в группе контроля – $12 \pm 2,1$.

По результатам МРТ (табл.) в основной группе 50 % мужчин имели различную форму правой и левой ОЛ, причем у 75 % правая обонятельная луковица имела аномальную форму (не овальную, круглую или перевернутую J-образную), у 50 % женщин также выявлена правосторонняя асимметрия, в то время как левая имела классическую структуру. В группе контроля ни у одного из пациентов различий формы между правой и левой ОЛ выявлено не было.

Среди пациентов основной группы правая ОЛ типа N выявлялась в 25 % случаев, левая – в 56,25 % случаев. Правая ОЛ типа R встречалась в 31,25 %, левая – в 25 %. Правая ОЛ типа D – 43,75 %, левая – 18,75 %.

Среди пациентов группы контроля ОЛ типа R регистрировалась в 16,7 % случаев, в то время как все остальные пациенты имели тип N.

Наиболее частой формой ОЛ у пациентов основной группы в 28 % случаев была выявлена неоднородная форма, реже всего была зарегистрирована рассеянная форма – 3 % случаев. В контрольной группе чаще всего (33 % случаев) выявлялась перевернутая J-образная форма (*диагр.*).

Обсуждение

В ходе исследования выявлено, что правая обонятельная луковица чаще имела неклассическую форму у пациентов со стойкой обонятельной дисфункцией, ассоциированной с COVID-19. Согласно литературным данным, у пациентов с постинфекционной ОД есть прямая корреляция между наличием у пациентов стойкой ОД и объемом обонятельной луковицы (особенно правой) [28], ранее было доказано, что в процессе обработки обонятельной информации в большей степени принимает участие правая ОФК, что может свидетельствовать о наличии в организме человека функциональной асимметрии [32]. Возможно, выявляемая морфологическая гетерогенность ОЛ напрямую связана с функциональной асимметрией. Существует гипотеза о том, что у пациентов с обонятельной дисфункцией происходит снижение поступления сенсорного раздражения в ОЛ, что сопровождается развитием структурных изменений ОЛ, формируя аномальную форму [23]. Выявляемая функциональная асимметрия в отношении обонятельной коры, возможно, существует и в отношении ОЛ. Однако малая выборка не позволяет делать однозначные выводы, необходимо продолжать исследования в этом направлении.

Результаты проведенных исследований рядом авторов достоверно подтверждают, что у пациентов, имеющих стойкую обонятельную дисфункцию, выявлялась аномальная форма ОЛ до 54,2 % случаев, в том числе с признаками морфологических типов D и R ОЛ [11, 30, 33].

Таблица
Частота встречаемости типов ОЛ

	Тип N	Тип R	Тип D
Основная группа, ж	Правая, n=2 Левая, n=4	Правая, n=4 Левая, n=3	Правая, n=2 Левая, n=1
Основная группа, м	Правая, n=2 Левая, n=5	Правая, n=2 Левая, n=2	Правая, n=5 Левая, n=2
Контрольная группа, ж	Правая, n=2 Левая, n=2	Правая, n=1 Левая, n=1	
Контрольная группа, м	Правая, n=2 Левая, n=2		

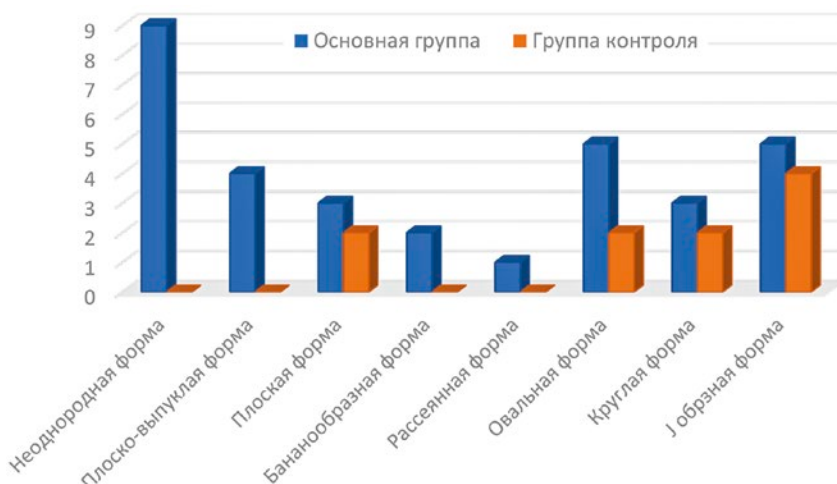


Диаграмма. Частота встречаемости формы ОЛ

Гипотеза о пластичности обонятельной луковицы позволяет расценивать ОЛ не как пассивную релейную станцию, а как динамический блок для обработки сигналов, облегчающий кодирование поведенчески значимых запахов, что позволяет обонятельной системе адаптивно распределять свои ограниченные ресурсы для оптимального распознавания и кодирования ароматов [34].

Однако оценка объема и морфологии ОЛ на сегодняшний день для пациентов с обонятельной дисфункцией не является рутинной процедурой в практической медицине. Результаты нейровизуализационного исследования наряду с ольфактометрическими методами, углубленным расспросом пациента позволяют клиницистам более полно верифицировать обонятельную дисфункцию, предположить этиологию, обосновать выбор терапии и прогноз.

Список литературы / References

- Niimura Y., Nei M. Evolutionary dynamics of olfactory and other chemosensory receptor genes in vertebrates. *J Hum Genet.* 2006; 51 (6): 505–517. DOI: 10.1007/s10038-006-0391-8. Epub 2006 Apr 11.
- Pinto J. M., Wroblewski K. E., Kern D. W. et al. Olfactory dysfunction predicts 5-year mortality in older adults. *PLoS One.* 2014 Oct 1; 9 (10): e107541. DOI: 10.1371/journal.pone.0107541
- Stark R. The olfactory bulb: A neuroendocrine spotlight on feeding and metabolism. *J Neuroendocrinol.* 2024 Jun; 36 (6): e13382. DOI: 10.1111/jne.13382
- Burges Watson D. L., Campbell M., Hopkins C. et al. Altered smell and taste: Anosmia, parosmia and the impact of long COVID-19/PLoS One. 2021 Sep 24; 16 (9): e0256998. DOI: 10.1371/journal.pone.0256998
- Doty R. L. The olfactory vector hypothesis of neurodegenerative disease: is it viable? *Ann Neurol.* 2008 Jan; 63 (1): 7–15. DOI: 10.1002/ana.21327. PMID: 18232016
- Petrocelli M., Ruggiero F., Baietti A. M. et al. Remote psychophysical evaluation of olfactory and gustatory functions in early-stage coronavirus disease 2019 patients: the Bologna experience of 300 cases. *J Laryngol Otol.* 2020 Jul; 134 (7): 571–576. DOI: 10.1017/S0022215120001358
- Cooper K. W., Brann D. H., Farruggia M. C. et al. COVID-19 and the Chemical Senses: Supporting Players Take Center Stage. *Neuron.* 2020 Jul 22; 107 (2): 219–233. DOI: 10.1016/j.neuron.2020.06.032
- Frosnelli J., Hummel T. Olfactory dysfunction and daily life/Eur Arch Otorhinolaryngol. 2005 Mar; 262(3):231–5. DOI: 10.1007/s00405-004-0796-y
- Kobal G., Hummel T., Sekinger B. et al. «Sniffin' sticks»: screening of olfactory performance. *Rhinology.* 1996 Dec; 34 (4): 222–6.
- Duprez T. P., Rombaux P. Imaging the olfactory tract (cranial nerve #1). *Eur J Radiol.* 2010 May; 74 (2): 288–98. DOI: 10.1016/j.ejrad.2009.05.065
- Kandemirli S. G., Altundag A., Yildirim D. et al. Olfactory Bulb MRI and Paranasal Sinus CT Findings in Persistent COVID-19 Anosmia. *Acad Radiol.* 2021 Jan; 28 (1): 28–35. DOI: 10.1016/j.acra.2020.10.006
- Morrison U. E., Costanzo R. M. Morphology of olfactory epithelium in humans and other vertebrates. *Microsc Res Tech.* 1992 Oct 1; 23 (1): 49–61. DOI: 10.1002/jemt.1070230105
- Bushdid C., Magnasco M. O., Vossahl L. B. et al. Humans can discriminate more than 1 trillion olfactory stimuli. *Science.* 2014 Mar 21; 343 (6177): 1370–2. DOI: 10.1126/science.1249168
- Sullivan S. L., Adamson M. C., Ressler K. J. et al. The chromosomal distribution of mouse odorant receptor genes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996 Jan 23; 93 (2): 884–8. DOI: 10.1073/pnas.93.2.884
- Chehrhaha F., Key B., St John J. A. The shape of the olfactory bulb influences axon targeting/Brain Res. 2007 Sep 12; 1169: 17–23. DOI: 10.1016/j.brainres.2007.06.073
- Quintela R. M., Brunet D., Rothermel M. Functional role of the anterior olfactory nucleus in sensory information processing. *Neuroforum.* 2022; 28 (3): 169–175. DOI: 10.1515/nf-2022-0008

17. Kay L.M., Sherman S.M. An argument for an olfactory thalamus. *Trends Neurosci.* 2007; 30 (2): 47–53. DOI: 10.1016/j.tins.2006.11.007
18. Nagayama S., Takahashi Y.K., Yoshihara Y. et al. Mitral and tufted cells differ in the decoding manner of odor maps in the rat olfactory bulb. *J Neurophysiol.* 2004 Jun; 91 (6): 2532–40. DOI: 10.1152/jn.01266.2003
19. Radtsig E. Yu., Osipova E.P. About the classification of olfactory disorders (based on domestic and foreign documents). *Russian otorhinolaryngology.* 2019; 100 (3): 87–92. (In Russ.).
20. Leopold D. Distortion of olfactory perception: diagnosis and treatment. *Chem Senses.* 2002 Sep; 27 (7): 611–5. DOI: 10.1093/chemse/27.7.611
21. Hernandez A.K., Landis B.N., Altundag A. et al. Olfactory Nomenclature: An Orchestrated Effort to Clarify Terms and Definitions of Dysosmia, Anosmia, Hyposmia, Normosmia, Hyperosmia, Olfactory Intolerance, Parosmia, and Phantosmia. *Olfactory Hallucination. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2023; 85 (6): 312–320. DOI: 10.1159/000530211
22. Whitcroft K.L., Altundag A., Balungwe P. et al. Position paper on olfactory dysfunction: 2023. *Rhinology.* 2023 Oct 1; 61 (33): 1–108. DOI: 10.4193/Rhin22.483
23. Mueller A., Rodewald A., Reden J. et al. Reduced olfactory bulb volume in post-traumatic and post-infectious olfactory dysfunction. *Neuroreport.* 2005 Apr 4; 16 (5): 475–8. DOI: 10.1097/00001756-200504040-00011
24. Capelli S., Caroli A., Barletta A. et al. MRI evidence of olfactory system alterations in patients with COVID-19 and neurological symptoms. *J Neurol.* 2023 Mar; 270 (3): 1195–1206. DOI: 10.1007/s00415-023-11561-0
25. Hura N., Yi J.S., Lin S.Y. et al. Magnetic Resonance Imaging as a Diagnostic and Research Tool in Patients with Olfactory Dysfunction: A Systematic Review. *Am J Rhinol Allergy.* 2022 Sep; 36 (5): 668–683. DOI: 10.1177/19458924221096913
26. Frosolini A., Parrino D., Fabbris C. et al. Magnetic Resonance Imaging Confirmed Olfactory Bulb Reduction in Long COVID-19: Literature Review and Case Series. *Brain Sci.* 2022; 24 (4): 1–12. DOI: 10.3390/brainsci12040430
27. Muccioli L., Sighinolfi G., Mitolo M. et al. Cognitive and functional connectivity impairment in post-COVID-19 olfactory dysfunction. *Neuroimage Clin.* 2023; 37: 1–10. DOI: 10.1016/j.nicl.2023.103410
28. Yao L., Yi X., Pinto J.M. et al. Olfactory cortex and Olfactory bulb volume alterations in patients with post-infectious Olfactory loss. *Brain Imaging Behav.* 2018 Oct; 12 (5): 1355–1362. DOI: 10.1007/s11682-017-9807-7. PMID: 29234959.
29. Han P., Winkler N., Hummel C. et al. Alterations of Brain Gray Matter Density and Olfactory Bulb Volume in Patients with Olfactory Loss after Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma.* 2018 Nov 15; 35 (22): 2632–2640. DOI: 10.1089/neu.2017.5393
30. Akkaya H., Kiziloglu A., Dilek O. et al. Evaluation of the olfactory bulb volume and morphology in patients with coronavirus disease 2019: can differences create predisposition to anosmia? *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2021 Oct; 67 (10): 1491–1497. DOI: 10.1590/1806-9282.20210678
31. Tan C.J., Tan B.K.J., Tan X.Y. et al. Neuroradiological Basis of COVID-19 Olfactory Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Laryngoscope.* 2022 Jun; 132 (6): 1260–1274. DOI: 10.1002/lary.30078
32. Zatorre R.J., Jones-Gotman M., Evans A.C. et al. Functional localization and lateralization of human olfactory cortex. *Nature.* 1992 Nov 26; 360 (6402): 339–40. DOI: 10.1038/360339a0
33. Parlak A.E., Selçuk Ö.T., Yılmaz G.Ö. et al. Olfactory Bulb Volume and Morphology Changes in COVID-19 Patients With Olfactory Disorders Using Magnetic Resonance Imaging. *J Comput Assist Tomogr.* 2024 Mar–Apr 01; 48 (2): 317–322. DOI: 10.1097/RCT.0000000000001559
34. Wu A., Yu B., Komiyama T. Plasticity in olfactory bulb circuits. *Curr Opin Neurobiol.* 2020 Oct; 64: 17–23. DOI: 10.1016/j.conb.2020.01.007. Epub 2020 Feb 13

Статья поступила / Received 02.04.2025
Получена после рецензирования / Revised 28.05.2025
Принята к публикации / Accepted 29.05.2025

Сведения об авторах

Адамова Анастасия Сергеевна, аспирант IV года обучения на кафедре неврологии имени академика С. Н. Давиденкова.
E-mail: adamowa.anastasya@yandex.ru. ORCID: 0009-0003-5880-7704
Ключева Елена Георгиевна, д.м.н., проф. кафедры неврологии имени академика С. Н. Давиденкова. E-mail: 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. ORCID: 0000-0001-9245-8067

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

Автор для переписки: Адамова Анастасия Сергеевна.
E-mail: adamowa.anastasya@yandex.ru

Для цитирования: Адамова А.С., Ключева Е.Г., Голдобин В.В. Взаимосвязь между стойкой обонятельной дисфункцией, ассоциированной с COVID 19 и морфологией обонятельной луковицы. *Медицинский алфавит.* 2025; (15): 61–66. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-15-61-66>

About authors

Adamova Anastasiya S., 4th year post-graduate student at Dept of Neurology n.a. S. N. Davidenkov E-mail: adamowa.anastasya@yandex.ru. ORCID: 0009-0003-5880-7704
Klocheva Elena G., DM Sci (habil.), professor at Dept of Neurology n.a. S. N. Davidenkov. E-mail: klocheva@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6814-0454
Goldobin Vitalii V., DM Sci (habil.), head of Dept of Neurology n.a. S. N. Davidenkov E-mail: vitalii.goldobin@szgmu.ru. ORCID: 0000-0001-9245-8067

North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author: Adamova Anastasiya S.
E-mail: adamowa.anastasya@yandex.ru

For citation: Adamova A.S., Klocheva E.G., Goldobin V.V. The relationship between persistent olfactory dysfunction associated with COVID 19 and olfactory bulb morphology. *Medical alphabet.* 2025; (15): 61–66. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-15-61-66>

