

Е.С. Грибок, А.В. Борисевич
**ПАТОГЕНЕЗ СЕНСОРНОЙ И КОГНИТИВНОЙ ДИСФУНКЦИЙ
ПРИ ИНФЕКЦИИ SARS-CoV-2**

Научный руководитель: канд. мед. наук, доц. Э.Н. Кучук
Кафедра патологической физиологии
Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

E.S. Gribok, A.V. Borisevich
**PATHOGENESIS OF SENSORY AND COGNITIVE DYSFUNCTION
IN CASE OF SARS-CoV-2 INFECTION**

Tutor: PhD, associate professor E.N. Kuchuk
Department of Pathological Physiology
Belarusian State Medical University, Minsk

Резюме. Охарактеризованы особенности изменения физиологических функций, связанных с восприятием запахов и иных нейросенсорных видов чувствительности, у лиц, перенесших инфекцию SARS-CoV-2. В работе представлены результаты исследования сенсорных и когнитивных дисфункций в белорусской популяции молодых людей от 17 до 24 лет.

Ключевые слова: обонятельный анализатор, нейросенсорная дисфункция, SARS-CoV-2.

Resume. The peculiarities of changes in physiological functions associated with the perception of odors and other sensorineural types of sensitivity in persons who have had SARS-CoV-2 infection are characterized. The paper presents the results of a study of sensory and cognitive dysfunctions in the Belarusian population of young people from 17 to 24 years old.

Keywords: olfactory analyzer, sensorineural dysfunction, SARS-CoV-2.

Актуальность. В настоящее время коронавирусная инфекция является одним из самых распространённых вирусных заболеваний, возбудителем которого является одноцепочечный РНК-содержащий вирус, относящийся к семейству Coronaviridae, линии Beta-CoV В. Инфекция SARS-CoV-2 имеет индивидуальные особенности проявления клинических симптомов и последствий. Временная потеря обоняния или anosmia представляет собой важный неврологический симптом и один из самых ранних и наиболее часто регистрируемых проявлений COVID-19. Также инфекция вызывает и иные неврологические нарушения: дисгевзию, бессонницу, снижение скорости мышления и концентрации, алопецию. На сегодняшний день, несмотря на широкую распространённость нейросенсорных нарушений механизмы, которые приводят к данным состояниям, окончательно не выяснены.

Восприятие обоняния – сложный процесс, зависящий от согласованной работы периферических рецепторов, различных нейронов обонятельного нерва, первичной и вторичной обонятельной коры, интегративных центров, областей, отвечающих за формирование эмоций и памяти. Нарушение может возникать на любом из этих уровней [4,6].

Полагают, что важнейшими входными воротами инфекции являются рецепторы к ACE 2 (ангиотензинпревращающий фермент 2-ого типа) и TMPRSS2 (мембраносвязанная сериновая протеаза), которые экспрессируются клетками обонятельного эпителия. Существует мнение, что ни один из указанных генов не экспрессируется обонятельными сенсорными нейронами. Считается, что наиболее уязвимыми клетками обонятельного эпителия являются поддерживающие и

базальные клетки [3]. В то же время не исключены другие механизмы взаимодействия вируса SARS-CoV-2 с нейронами обонятельного эпителия [2,6].

Различают два типа нарушения обоняния: кондуктивный и нейросенсорный.

При развитии нарушения обоняния по нейросенсорному типу можно выделить следующие механизмы его реализации:

- Прямое повреждение коронавирусом обонятельных рецепторных клеток. Несмотря на отсутствие ACE2 и TMPRSS2 рецепторов, на поверхности обонятельных рецепторных клеток обнаружена высокая экспрессия рецепторов CD-147. Связывание спайкового белка вирусов из семейства Coronaviridae с CD-147 обеспечивает непосредственное поражение рецепторов обонятельного нейроэпителия, что приводит к стойкой anosмии [1].

- Молекулярно-клеточный механизм проникновения вирусов из семейства Coronaviridae в центральную нервную систему. Вирус может проникать в ЦНС через решетчатую пластинку и обонятельные луковицы, не поражая сенсорные нейроны [1].

- Повреждение нейронов обонятельных базальных клеток может вызвать стойкую и необратимую утрату обоняния, задерживая способность обонятельного эпителия к регенерации [6].

- Возможно изолированное поражение черепных нервов путем проникновения SARS-CoV2 через гематоэнцефалический барьер, поврежденный в результате цитокинового шторма [2].

- Не исключается и поражение центральной нервной системы. Экспериментальные исследования Р. В. McCray Jr. и соавт с использованием трансгенных мышей также показали, что вирусы из семейства Coronaviridae при интраназальном введении могут проникать в мозг через обонятельные нервы, а затем быстро распространяться в некоторые специфические области мозга, включая таламус и ствол мозга, тем самым вызывая обонятельные галлюцинации и искажение восприятия запахов [1].

Дисгевзия имеет кондуктивный и нейросенсорный тип нарушения.

В основе кондуктивного типа лежит воспалительная реакция. Слизистая оболочка рта выстлана рецепторами ACE2, которые используются вирусом SARS-CoV-2 для проникновения в эпителиальные клетки. Вирус SARS-CoV-2 связывается с рецепторами ACE2, вызывая воспалительную реакцию, которая приводит к клеточным и генетическим изменениям, способным изменить вкус. Воспалительные цитокины могут запускать апоптоз и аномальный обмен во вкусовых сосочках, что может привести к чистой потере или искажению клеток вкусовых рецепторов и, в конечном итоге, к развитию вкусовой дисфункции.

При нейросенсорном типе нарушения восприятия вкуса выделяют следующие механизмы:

- Прямое повреждение ACE2-экспрессирующих клеток вкусовых рецепторов и периферических вкусовых нейросенсорных хеморецепторов.

- Изолированное поражение черепных нервов, отвечающих за восприятие вкуса, путем проникновения SARS-CoV2 через гематоэнцефалический барьер, поврежденный в результате цитокинового шторма.

• Хелатирование цинка через иммунные механизмы и молекулы, концентрация которых увеличивается при воспалительных процессах, может привести к острой гипоцинкемии или к более локализованному изменению клеточного гомеостаза цинка во вкусовых клетках полости рта в результате заражения вирусом SARS-CoV-2.

Нарушение памяти на фоне коронавирусной инфекции происходит вследствие нейровоспалительных изменений в белом веществе головного мозга. Даже легкая инфекция COVID-19 может привести к значительному воспалению головного мозга с последующей дисрегуляцией клеток, что объясняет когнитивные проблемы. Повышенный уровень воспалительных хемокинов у пациентов с длительным течением COVID-19 напрямую способствовал повышенной реактивности микроглии белого вещества, особенно в гиппокампе, отвечающем за обучение и память.

COVID-19 может также способствовать нарушению памяти, влияя на психическое здоровье пациентов и повышая уровень тревожности и стресса. Это также может объяснить симптомы стойкой памяти у пациентов с длительным COVID-19.

Цель: охарактеризовать механизмы, лежащие в основе обонятельной и иных нейросенсорных дисфункций у молодых людей, перенесших инфекцию SARS-CoV-2.

Задачи:

1. Охарактеризовать особенности изменения физиологических функций, связанных с восприятием запахов и иных нейросенсорных видов чувствительности, у лиц, перенесших инфекцию SARS-CoV-2;

2. Описать механизмы нарушения обонятельной и иных нейросенсорных дисфункций на фоне инфекции SARS-CoV-2 ;

3. Оценить распространенность нарушения обоняния и иных дисфункций установить особенности его протекания у студентов медицинского университета с верифицированным диагнозом инфекции SARS-CoV-2.

Материалы и методы. Проведен анализ современных научных литературных данных, содержащих информацию о механизмах нарушения рецепции и восприятия запахов и иных влияниях инфекции SARS-CoV-2 на работу нервной системы.

С использованием специально разработанной анкеты был проведён опрос студентов белорусских ВУЗов в возрасте от 17 до 24 лет. В опросе приняло участие 208 человек, перенёсших инфекцию SARS-CoV-2, сопровождающуюся нарушением обоняния и наличием иных нейросенсорных функций у респондентов. Статистическая обработка данных осуществлялась методами вариационной статистики.

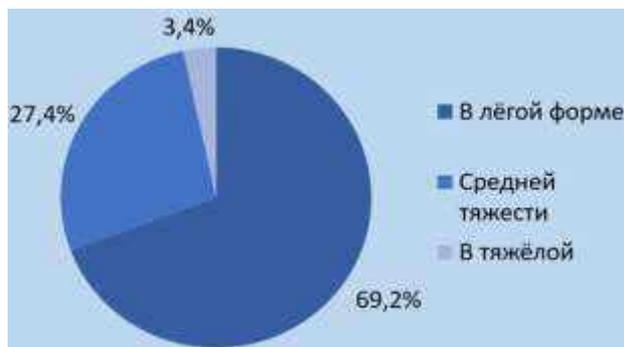
Результаты и их обсуждение. По результатам анализа полученных данных было установлено следующее.

У 57,7% участников исследования диагноз SARS-CoV-2 был верифицирован лабораторным тестированием, у 42,3% установлен клинически врачом государственной организации здравоохранения.

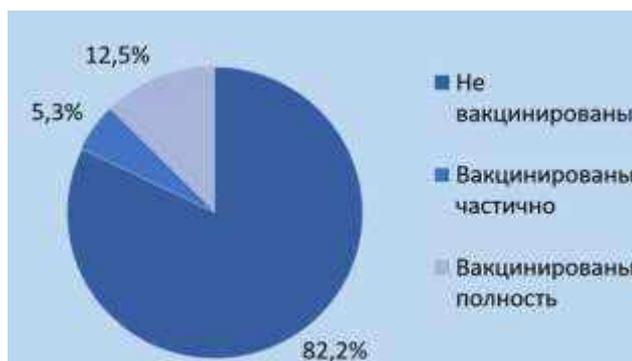
Только 72,4% среди опрошенных сообщали о дисфункции обоняния медицинским работникам. Согласно статистическим данным Министерства здравоохранения Российской Федерации 68%, перенёсших инфекцию SARS-CoV-2,

развивается нарушение обонятельной функции. Следовательно, можно говорить о недооценённости данного симптома в эпидемиологических исследованиях, проводимых по данным анализа медицинской документации.

Среди участников опроса, прошедших полный курс вакцинации, только 11,5% перенесли заболевание в средней степени тяжести, у остальных 88,5% наблюдалась лёгкая форма течения заболевания.



Диagr. 1 – Верификация диагноза



Диagr. 2 – Прививочный статус на момент заболевания SARS-CoV-2

Нарушение обонятельной функции проявлялось в следующих формах:

- anosmia (56,7%);
- hyposmia (22%);
- parosmia (15,9%);
- обонятельные галлюцинации (5,4%).

Первые признаки нарушения обонятельной функции у 35,3% респондентов проявились в разгар заболевания, у 33,5% – на продромальном этапе, по 15,6% во время инкубационного периода и периода реконвалесценции.

Помимо этого респонденты отмечали следующие сопутствующие нарушения физиологических функций:

- нарушение восприятия вкуса (30,1%);
- периодические головные и мышечные боли (44,8%);
- нарушения памяти, снижение скорости мышления и концентрации (56,8%);
- бессонница (23,5%).

Также у 3,5% участников было отмечено появление одышки, лимфоаденопатия и алопеция.

Среди респондентов, отметивших развитие паросмии и обонятельных галлюцинаций, у 57% наблюдалась сопутствующая дисгевзия, в 54% случаев отмечалось снижение скорости мышления и уровня концентрации внимания (у 20% респондентов данные симптомы сочетались). Т.о., можно предполагать вовлечение в патологический процесс, связанный с вирусом SARS-CoV-2, структур центральной нервной системы, ответственных за формирование сенсорных и высших психических функций. При изолированной anosмии скорее можно предполагать поражение периферического отдела нервной системы, поскольку участники опроса не сообщили о иных сопутствующих неврологических проявлениях.

При ощущении необычных запахов (паросмиях и/или обонятельных галлюцинациях) большинство респондентов (56,3%) отмечали их преимущественно неприятный характер.

У респондентов, у которых была полностью восстановлена обонятельная функция, процесс реабилитации варьировал от нескольких дней до года.

Среди участников, у которых на момент проведения исследования полностью восстановились все нарушенные физиологические функции, включая обоняние, было отмечено, что у 61,4% респондентов в первую очередь произошло восстановление обоняния, раньше, чем иных нарушенных функций. Однако, следует отметить, что значимых различий по срокам восстановления обоняния и иных нарушенных физиологических функций выявлено не было ($\chi^2 = 0.25149$, $p > 0,05$).

Выводы: изучены механизмы нарушения обоняния в белорусской популяции молодых людей (159 девушек и 49 юношей) от 17 до 24 лет. У большинства респондентов нарушение обоняния развивалось преимущественно в продромальный период и разгар заболевания. Преобладающим видом обонятельной дисфункции в изученной группе респондентов является anosмия. Нарушение обоняния имеет вариативные проявления и зачастую сопровождается нарушением иных сенсорных и высших психических функций. Это может указывать на вовлечение в механизмы нарушения обонятельной функции не только периферических, но и центральных отделов обонятельной сенсорной системы, а также иных отделов центральной нервной системы, вовлеченных в реализацию иных сенсорных и высших психических функций.

Литература

1. Lethal infection of K18-hACE2 mice infected with severe acute respiratory syndrome coronavirus [Text]* / Paul B McCray Jr, Lecia Pewe, Christine Wohlford-Lenane, Melissa Hickey etc. // Journal of virology. – 2007. – Jan. № 81(2).
2. Pasteur Institute COVID-19: Discovery of the mechanisms of short- and long-term anosmia [Text]* / Pasteur Institute // Journal Science Translational Medicine. – 2021. – May 12.
3. Поражение нервной системы при COVID-19 [Текст]* / В.В. Белопасов, Я. Яшу, Е.М. Самойлова, В.П. Баклаушев // Клиническая практика. – 2020. – №2.
4. Смирнов, В. М. Физиология сенсорных систем и высшая нервная деятельность 2-е изд. / В. М. Смирнов - Москва: Academia, 2004 304 с.
5. Полторак О. М. Химические и биохимические механизмы обоняния и усиления первичных запаховых сигналов [Электронный ресурс]. / О. М. Полторак – Электрон. дан. – М.: ФГАУ ГНИИ ИТТ, 1996. – Режим доступа: <http://window.edu.ru/resource/354/20354> (дата обращения: 02.04.2022).
6. Mechanism of Anosmia Caused by Symptoms of COVID-19 and Emerging Treatments [Text]* / R. Najafloo, J. Majidi, Al. Asghari, M. Aleemardani etc. // ACS Chem. Neurosci. – 2021. – №3795.