

**Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск**

Кафедра Патологической физиологии



ПАТОГЕНЕЗ СЕНСОРНОЙ И КОГНИТИВНОЙ ДИСФУНКЦИЙ ПРИ ИНФЕКЦИИ SARS-CoV-2

Авторы: студенты 4 курса, лечебного фак-та

Грибок Е. С., Борисевич А. В.

Научный руководитель:

канд. мед. наук, доц. Кучук Э. Н.

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

1. Анализ современной научной литературы.
2. Анкетирование студентов студентов белорусских ВУЗов в возрасте от 17 до 24 лет с использованием специально разработанной анкеты. В опросе приняло участие 208 человек, перенёсших инфекцию SARS-CoV-2, сопровождающуюся нарушением обоняния.
3. Статистическая обработка данных осуществлялась методами вариационной статистики.

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 B. 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.

Результаты и их обсуждение

Временная потеря обоняния, или anosmia, является важным неврологическим симптомом и одним из самых ранних и наиболее часто регистрируемых показателей COVID-19.

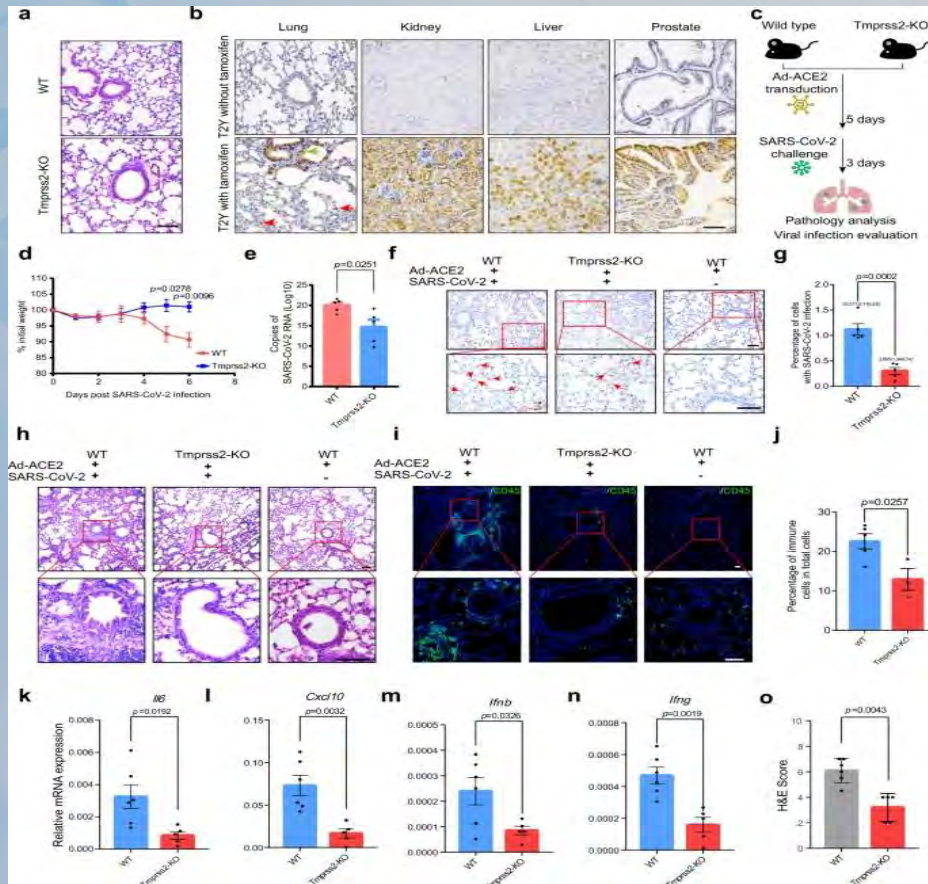


Рис. 1 – Иммуноокрашивание клеток респираторного эпителия.

Важными входными воротами инфекции являются рецепторы к ACE 2 (ангиотензинпревращающий фермент 2-ого типа) и TMPRSS2 (мембраносвязанная сериновая протеаза), которые экспрессируются клетками обонятельного эпителия. Однако ни один из генов не экспрессируется обонятельными сенсорными нейронами. Наиболее уязвимыми клетками обонятельного эпителия являются поддерживающие и базальные клетки. Присутствие белков, кодируемых обоими генами, в этих клетках было подтверждено иммуноокрашиванием.

Наиболее вероятные области поражения обонятельной системы и его проявления

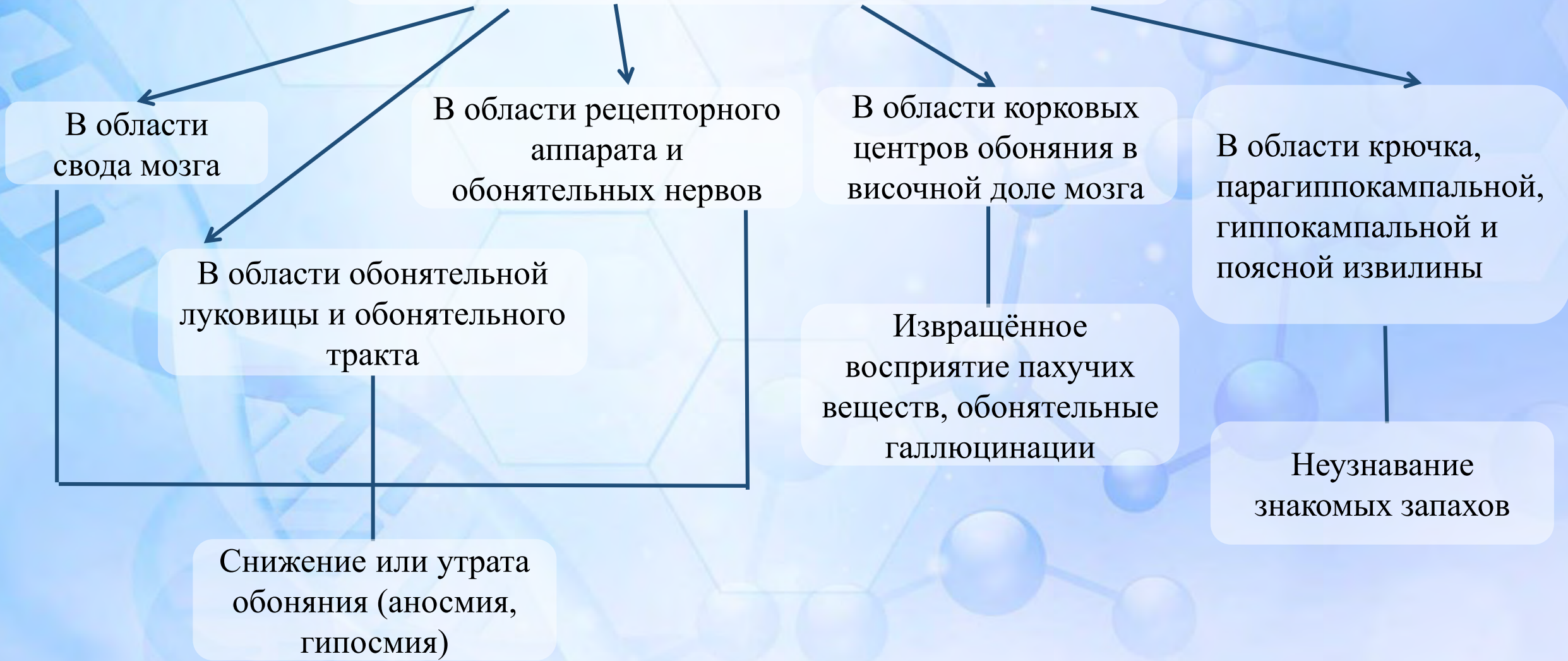


Рис. 2 – Наиболее вероятные области поражения обонятельной системы и его проявления.

Типы развития нарушения обоняния

Кондуктивный

Развивается вследствие отека и воспаления слизистой оболочки полости носа, сопровождается блоком обонятельной щели, ограничивает поток воздуха в относительно небольшую обонятельную щель, не вызывая ощущения заложенности носа или прерывания дыхания. Увеличивается слой слизи, который препятствует связи молекулы одоранта с рецептором.

Нейросенсорный

SARS-CoV2 поражает опорные клетки обонятельного эпителия, на поверхности которых находятся рецепторы ACE2. После связывания спайкового белка с рецептором ACE2, вирус проникает в клетку-мишень путем эндоцитоза с помощью TMPRSS2. Рецепторные клетки обонятельного нейроэпителия не содержат рецепторы ACE2, нарушение их функционирования и повреждение ресничек происходит из-за гибели опорных клеток. Одновременно в рецепторных клетках запускается быстрый иммунный ответ, сопровождающийся активацией лимфоцитов и макрофагов и их инфильтрацией в обонятельный эпителий, с повышенной секрецией противовоспалительных цитокинов.

Рис. 3 – Типы развития нарушения обоняния.

При развитии нарушения обоняния по нейросенсорному типу выделяют 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 SARS-CoV2 с CD-147 обеспечивает непосредственное поражение рецепторов обонятельного нейроэпителия, что приводит к стойкой аносмии.

Повреждение нейронов обонятельных базальных клеток вызывает стойкую и необратимую утрату. Задерживая способность обонятельного эпителия к регенерации. Имеются доказательства того, что апоптоз стволовых клеток в очагах воспаления вызывается вторичными факторами комплемента, активированными нейтрофилами и цитотоксическими клетками. Повреждение нейронов обонятельных базальных клеток может быть важной причиной стойкой аносмии, связанной с COVID-19.

Молекулярно-клеточный механизм проникновения SARS-CoV2 в центральную нервную систему. Вирус может проникать в ЦНС через нос и обонятельные луковицы, не поражая сенсорные нейроны. J.L. Daly показал, что нейроны головного мозга, в том числе и обонятельного тракта, в большом количестве экспрессируют на своей поверхности гликопротеин нейролипид-1, который может быть потенциальным рецептором для коронавируса

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

Поражение центральной нервной системы. Экспериментальные исследования с использованием трансгенных мышей также показали, что SARS-CoV-2 при интраназальном введении вирус может 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.

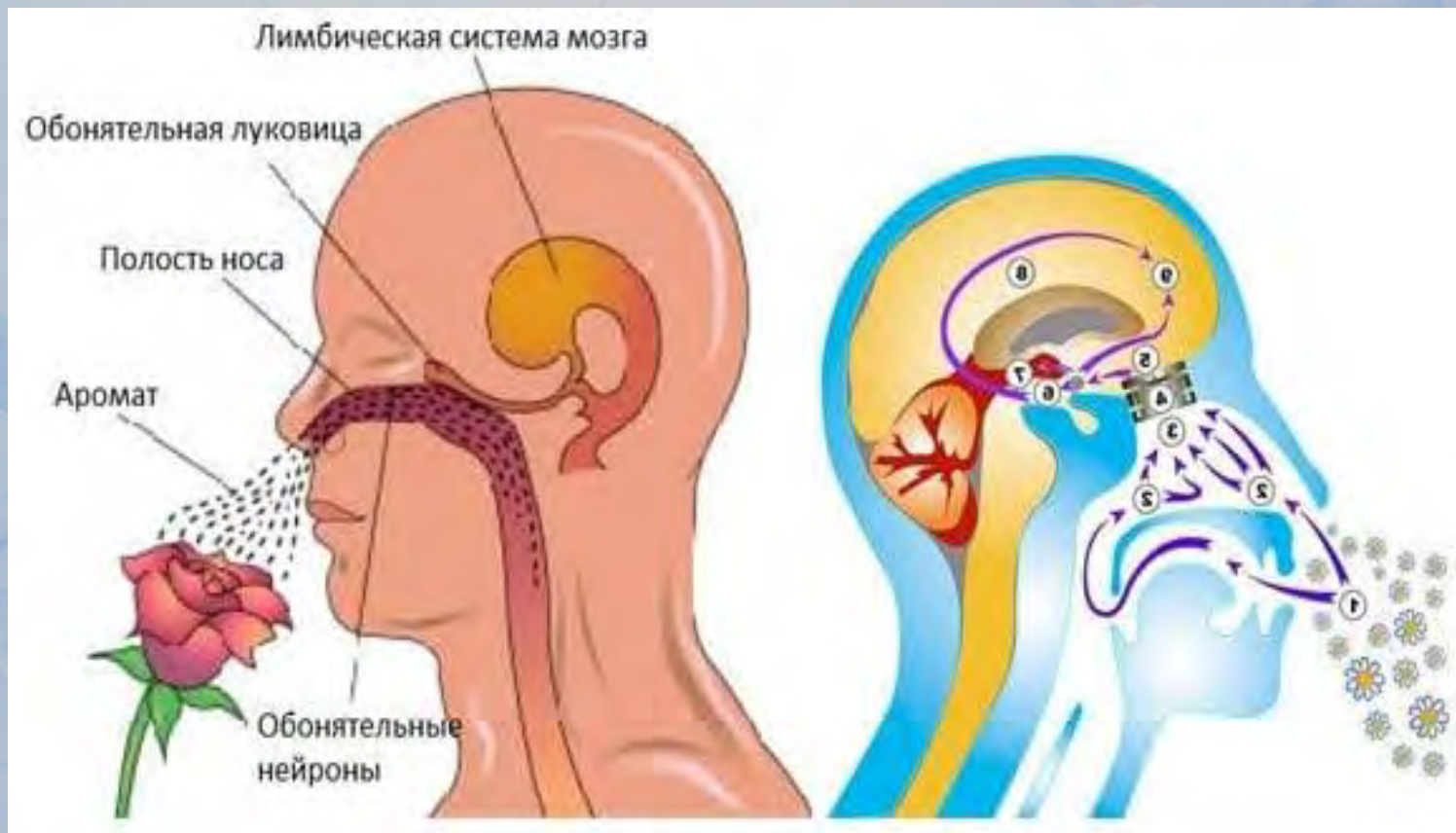
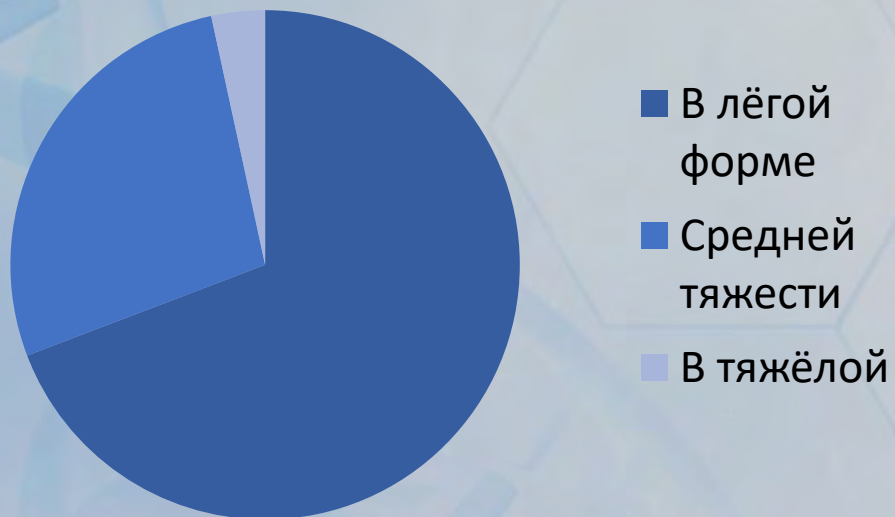


Рис. 4 – Проникновение вируса SARS-CoV-2 в ЦНС.

Был проведён опрос среди студентов белорусских ВУЗов в возрасте от 17 до 24 лет, в котором приняло участие 208 человек, перенёвших инфекцию SARS-CoV-2, сопровождающуюся нарушениями обоняния. Получены следующие результаты:

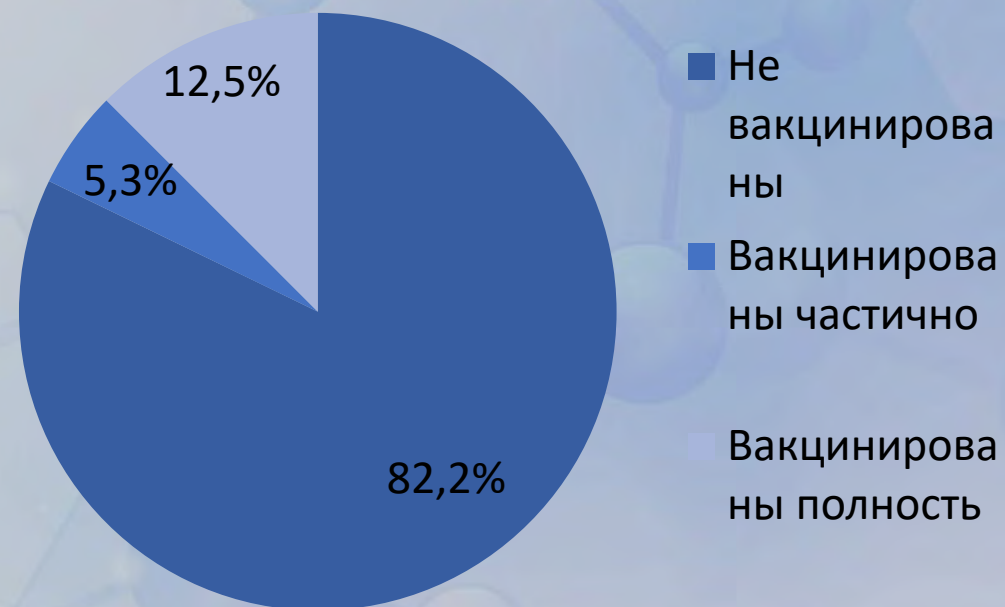
У 57,7% участников диагноз SARS-CoV-2 был верифицирован лабораторными тестами.

В какой форме Вы перенесли инфекционное заболевание SARS-CoV2?



Диагр. 1 – Верификация диагноза.

Прививочный статус на момент заболевания:

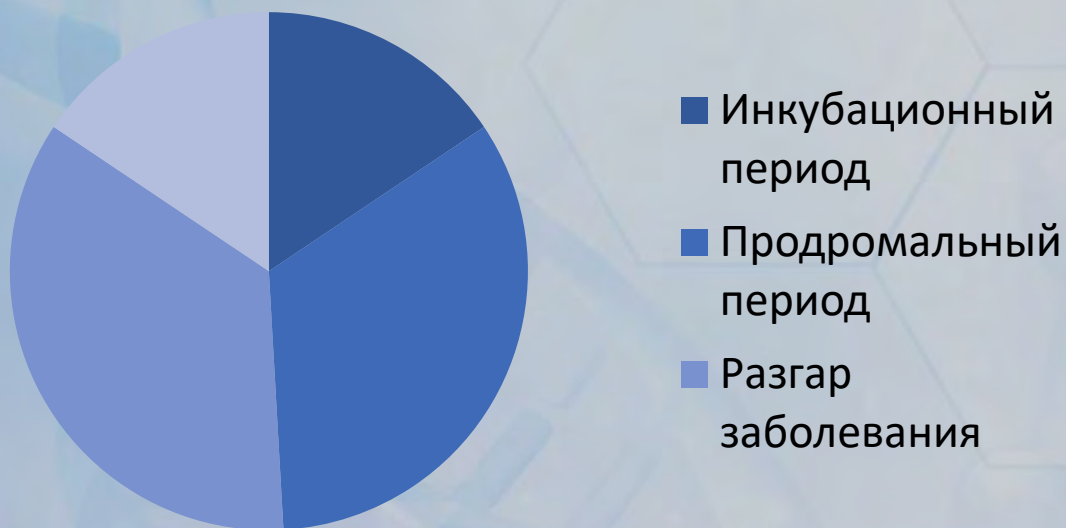


Диагр. 2 – Прививочный статус.

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.

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.

На каком этапе заболевания Вы почувствовали нарушение обонятельной функции?



Диагр. 3 – Этап заболевания, на котором произошла обонятельная дисфункция.

В какой преобладающей форме отмечалось нарушение обоняния?



Диагр. 4 – Форма нарушения обоняния.

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 3,5% участников было отмечено появление одышки, воспаление лимфатических узлов и алопеция.

Согласно наблюдению по группе респондентов с развитием паросмии и обонятельных галлюцинаций у 57% наблюдалась дисгевзия, 54% отмечали снижение скорости мышления и уровня концентрации (у 20% эти симптомы сочетались). Следовательно, можно предполагать вовлечение в патологический процесс, связанный с вирусом SARS-CoV-2, структур центральной нервной системы, ответственных за формирование сенсорных и высших психических функций.

Нарушение восприятия вкуса по кондуктивному типу:

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.

Нарушение восприятия вкуса по нейросенсорному типу:

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.

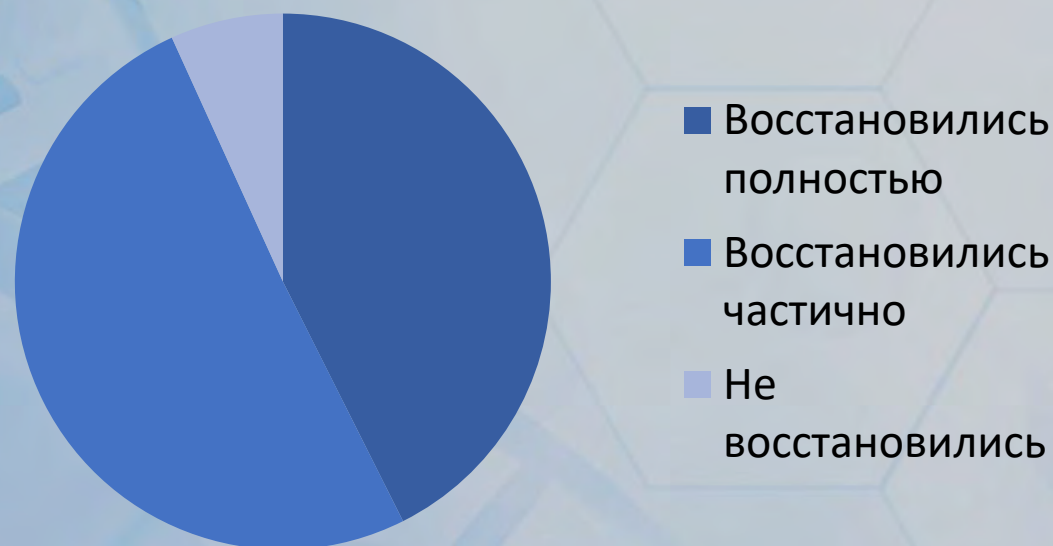
Механизмы нарушения памяти:

Нейровоспалительные изменения 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.

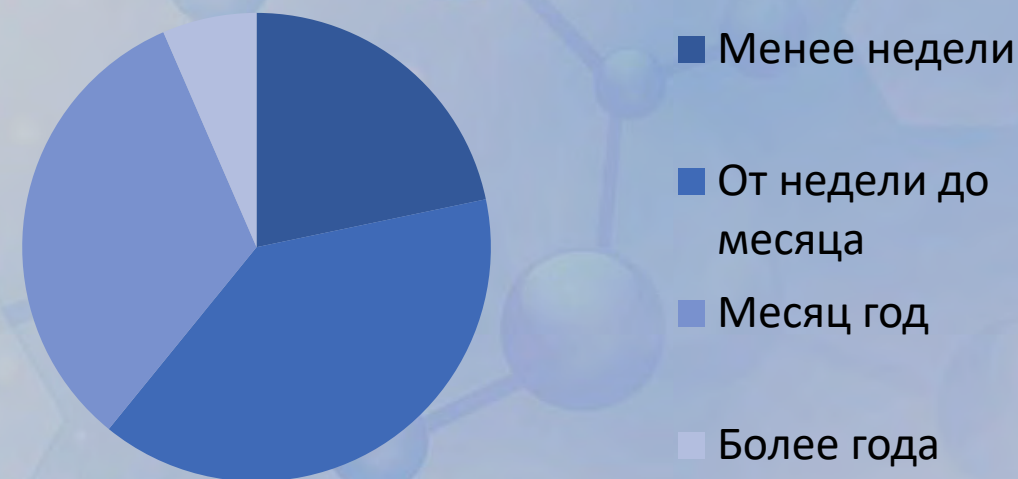
У респондентов, у которых была полностью восстановлена обонятельная функция, процесс реабилитации варьировал от нескольких дней до года. |

Восстановились ли иные нарушения при их наличии?



Диагр. 5 – Восстановление иных нарушений.

Временной промежуток, который занял процесс восстановления обоняния.



Диагр. 4 – Период восстановления обоняния.

Среди участников, у которых восстановились все нарушенные функции, включая обоняние, было отмечено, что у 61,4% раньше произошло восстановление обоняния, чем иных нарушенных функций, при этом значимых различий по скорости восстановления нами выявлено не было (Хи-квадрат = 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 популяции является anosmia. 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.

**Благодарим
за внимание!**