

UOSLĖS SUTRIKIMAI IR COVID-19

Karolis Liugas², Austėja Kindurytė², Ieva Eitavičiūtė^{1,2},
Viktorija Kucenko^{1,2}, Arnoldas Morozas^{1,2}

¹Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos, ²Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas

Raktažodžiai: uoslės funkcijos sutrikimai, uoslės jutimas, anosmija, hiposmija, disgeuzija, COVID-19, SARS-CoV-2, COVID-19 simptomai.

Santrauka

Uoslės sutrikimas stipriai paveikia pacientų kasdienio gyvenimo kokybę. Šios patologijos priežastys gali būti įvairios, tačiau pastaraisiais metais pasauliui gyvenant COVID-19 pandemijos sąlygomis, pastebėta, kad nemaža dalis šia infekcija sergančių pacientų skundžiasi uoslės sutrikimu ar visišku jos išnykimu. Tyrimo tikslas – apžvelgti uoslės sutrikimų, atsirandančių sergant COVID-19, epidemiologiją, patofiziologiją, diagnostiką, gydymą bei prognozę.

Išplitęs organizme SARS-CoV-2 užkratas paveikia uodžiamąjį epitelio ląsteles ir, turima duomenų, jog pažeidžia uodžiamąjį stromą. Uoslės sutrikimo diagnostikai gali būti naudojami įvairūs objektyvūs ir subjektyvūs testai. Uoslės sutrikimą, pasireiškusį sergančiajam COVID-19 infekcija, reikia diferencijuoti su nosies ir prienosinių ančių, potrauminiu bei neurodegeneraciniu uoslės pažeidimais. Tikėtina, jog bendrosios povirusinių uoslės sutrikimų gydymo metodikos yra naudingos ir tinkamos COVID-19 sukulto uoslės sutrikimo gydymui: aromaterapija, natrio citratas, vietinai nosyje naudojamas A vitaminas bei teofilinas, sisteminės omega-3 polinesočiosios riebalų rūgštys. Dažniausiai uoslės sutrikimai visiškai atsikuria per kelias savaites, tačiau retais atvejais gali užtrukti iki poros mėnesių po pasveikimo.

Įvadas

Viena iš pagrindinių nosies ir prienosinių ančių funkcijų yra uoslė. Šis labai diferencijuotas jutimas padeda nustatyti maisto ir gėrimų skonį, orientuotis aplinkoje, atpažinti pavojingas situacijas, pavyzdžiui gaisrą, dujų nuotėkį ar sugedusį maistą. Uoslė gali sutrikti po įvairių invazinių otorinolaringologinių procedūrų, kvapo pojūčio pokyčiai gali būti ankstyvas įvairių ligų požymis, o šio jausmo sutrikimas stipriai paveikia pacientų kasdienio gyvenimo kokybę [1]. Galima išskirti tris

pagrindines šios patologijos priežasčių grupes: 1) apsunkintas kvapo dalelių judėjimas dėl nosies obstrukcijos (sergant lėtiniu sinusitu, nosies polipoze, esant perteklinei gleivių gamybai, 2) uodžiamąjį nervą pažeidimas centrinėje nervų sistemoje (CNS) (augliai ar šalia esančios anatomicinės struktūros, kurios spaudžia uodžiamąjį nervą laidą), 3) sensorinio epitelio pažeidimas (virusų, toksinų, vaistų poveikis). Vienas iš virusų, kuris gali sukelti kvapo pojūčių sutrikimą ar anosmiją (visišką uoslės išnykimą), yra SARS-CoV-2 (COVID-19) [2]. Iki 2021 metų vasario mėnesio pasaulyje buvo patvirtinti daugiau nei 107 milijonai COVID-19 ligos atvejų [3], todėl tikėtina, jog daugeliui gydytojų jau teko susidurti su šia infekcija darbo praktikoje. Pandemijos pradžioje buvo pastebėta, kad nemaža dalis COVID-19 pacientų skundžiasi uoslės sutrikimu ar visišku jos išnykimu, vėliau mokslininkai naujai atsiradusį uoslės sutrikimą įtraukė į COVID-19 ligos simptomų sąrašą kartu su kosuliu, dusuliu, karščiavimu, šaltkrėčiu, raumenų ir gerklės skausmais [2]. Verta paminėti, jog uoslės sutrikimas neretai yra vienas iš specifinių požymių sergant koronavirusine infekcija, padedantis diferencijuoti susirgimą, ypač tais atvejais, kai kiti ligos simptomai yra nežymūs [4]. Net iki 85,6 proc. užsikrėtusiųjų COVID-19 pasireiškia įvairaus laipsnio uoslės sutrikimai ar anosmija, o kai kuriems pacientams šis pojūtis išlieka sutrikęs net ir praėjus keliems mėnesiams po pasveikimo [5].

Tyrimo tikslas - apžvelgti uoslės sutrikimų, atsirandančių sergant COVID-19, epidemiologiją, patofiziologiją, diagnostiką, gydymą bei prognozę.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Literatūros paieška atlikta Medscape, PubMed, UpToDate medicininėse duomenų bazėse bei specializuotoje informacijos paieškos sistemoje Google Scholar. Detalesnei analizei atrinkti straipsniai, paskelbti nuo 2002 m. iki 2021 m. Didžioji dalis straipsnių publikuoti pastaraisiais metais dėl didelio mokslo bendruomenės ir visuomenės susidomėjimo COVID-19 pandemija. Straipsniai atrinkti atsižvelgiant į viso teksto prieinamumą, spausdinimo laiką ir turinį – nagrinėti straipsniai apie uoslės sistemos anatomiją, uoslės sutrikimus, susijusius su

virusinėmis infekcijomis, COVID-19 ligos simptomus, eigą ir sąsajas su kvapo pojūčio pokyčiais bei gydymo galimybes. Atsižvelgta į patologijos aktualumą bei situaciją pasaulyje.

Tyrimo rezultatai ir diskusija

Uoslės anatomija ir fiziologija. Uoslė yra vienas iš primityviausių ir pirmųjų pojūčių, o uoslės receptorius koduojantys genai sudaro didžiausią genų šeimą (net iki 5% viso žmogaus genomo) [6]. Nors uoslinės srities (lot. *regio olfactoria*) plotas, esantis nosies skliaute, yra santykinai mažas, tačiau receptorinių ląstelių koncentracija čia didelė, o uodžiamasis epitelis yra beveik dvigubai storesnis nei aplink esantis kvėpuojamasis. Uoslinį epitelį sudaro 4 rūšių ląstelės: liaukinės, pamatinės, atraminės ir receptorinės. Dėl pamatinių ląstelių kas 30-60 dienų vyksta epitelio regeneracija – tai vienintelė vieta suaugusio žmogaus nervų sistemoje, kur mažiau diferencijuotos kamieninės ląstelės pakeičia neuronus [7]. Atraminės ląstelės turi mikropilaukelius ir gelsvos spalvos pigmento, todėl gleivinė šioje vietoje yra gelsvai ruda. Receptorinės ląstelės yra dvipoliniai neuronai, kurių dendritai su uodžiamaisiais mikropilaukeliais baigiasi gleivinės paviršiuje, kur juos dirgina gleivinės klampiam skystyje tirpstančios kvapų molekules. Uodžiamųjų neuronų nemielinizuoti aksonai, susijungdami į grupes, formuoja apie 20 uoslės nervų, kurie per aktykaulio aktytoje plokštelėje esančias skylutes iš nosies ertmės patenka

1 lentelė. Uoslės jutimo sutrikimo, sukkelto COVID-19, diagnostika [11].

<p>Paciento ištyrimas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pilnas otolaringologinis ištyrimas, naudojant endoskopą, norint atmesti nosies obstrukciją ar kitus nosies bei prienosinių ančių anatominius pakitimus (navikus, uždegimines ligas). • Pilnas neurologinis ištyrimas, įtariant neurodegeneracinę ar intrakranijinę priežastį.
<p>Chemosensoriniai tyrimai:</p> <p>Subjektyvus ištyrimas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Uoslės tyrimai, naudojant vaizdo analogijos skalę SNOT- 22 (2 lentelė), arba paciento įsivertinimą.
<p>Objektyvus ištyrimas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Naudoti patikimus ir patvirtintus diagnostinius tyrimus. • Uoslės tyrimai nustato kvapo slenkstį, kvapų identifikaciją ir atskyrimą.
<p>Vaizdo tyrimai:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prienosinių ančių kompiuterinė tomografija, esant nosies ir prienosinių ančių patologijos įtarimui. • Uodžiamąo nervo laido ir galvos smegenų MRT. Įtariant uodžiamąo stormens ar uoslės vagos intrakranijinę patologiją.

į priekinę kaukolės duobę. Joje, po kaktine smegenų skiltimi, yra uodžiamasis stormuo (lot. *bulbus olfactorius*) – jame pirmasis neuronas persijungia į antrąjį. Uodžiamajame stormenye gauta informacija yra filtruojama, vyksta tolesnis jos apdorojimas, formuojami grįžtamieji ryšiai tarp CNS ir uoslės receptoriaus. Nuo stormens išėjusių mitralinių neuronų aksonai formuoja laidą (lot. *tractus olfactorius*), kuris eina į uoslės centrus smegenyse. Centrai skirstomi į pirminę (priekiniame uoslės branduolyje, migdoliniame kūne, priekinėje aktytoje medžiagoje) ir antrinę (pogumburyje, Amono rage, orbitinėje frontalinėje žievėje) uoslės žievę. Pirminėje uoslės žievėje suvokiamas kvapo stiprumas, formuojami prisiminimai, susiję su kvapu, kuriamos asociacijos su emocijomis. Antrinė uoslės žievė atsakinga už sąmoningą kvapo suvokimą, jo išsaugojimą atmintyje ir autonomines reakcijas į kvapus.

Patofiziologinis pažeidimo mechanizmas ir specifiniai broūžai. Koronavirusų paviršiuje randamas spyglio baltymas, kuris jungiasi su specifiniais ląstelių receptoriais ir taip padeda virusui patekti į šeiminko ląsteles. SARS-CoV-2 virusas ne išimtis. Pastarasis infekuoja ląsteles pasinaudodamas angiotenziną I konvertuojančio fermento 2 (AKF2) receptoriais ir ląstelių paviršiaus proteazėmis TMPRSS2 [8]. Kelios studijos teigia, jog nosies kvėpuojamojo epitelio ląstelės pasižymi didesne AKF2 receptorių ir TMPRSS2 genų raiška, nei trachėjoje ar plaučiuose [9], todėl būtent nosies epitelis yra pagrindinis viruso rezervuaras užsikrėtus koronavirusu. Uodžiamasis epitelis, kuris reikalingas kvapo pojūčiui, irgi turi šių genų. Nustatyta, jog AKF2 ir TMPRSS2 yra ekspresuojami Baumano liaukose, atraminėse ir pamatinėse, iš kurių vyksta epitelio regeneracija po pažeidimo, uodžiamąo epitelio ląstelėse. Dar viena kvapo pojūčio pokyčių priežastis – uždegimas. Gleivinės paburkimas blokuoja kvapo dalelių patekimą į uodžiamąo epitelio ląsteles. Šį teiginį patvirtina neseniai atliktas tyrimas, kurio metu COVID-19 pacientams, turintiems anosmiją, atlikta kompiuterinė tomografija – didžiąjai daliai sergančiųjų rastas blokuotas kelias link uoslinės srities [10]. Uždegimo metu stebimas ne tik gleivinės paburkimas, bet ir padidėjusi uždegiminių mediatorių ir citokinų gamyba. Šios cheminės medžiagos galimai slopina kvapo receptoriaus geno raišką uodžiamuosiuose sensoriniuose neuronuose [11]. Vietinis uždegimas taip pat sutrikdo įvairias pagalbinių uodžiamąo epitelio ląstelių funkcijas, sutrinka vandens ir jonų mainai, maisto medžiagų patekimas. Kuo stipresnis ir ilgesnis uždegiminis atsakas, tuo didesnė uodžiamąo epitelio pažaida, todėl kai kuriems pacientams po infekcinis uoslės sutrikimas tęsiasi ilgai.

Kita uoslės fiziologijoje svarbi anatominė vieta – uodžiamasis stormuo – irgi gali būti pažeista koronavirusinės infekcijos: magnetinio rezonanso tyrimų studijos rodo trumpalaikius uodžiamąo stormens pokyčius. Kai kurie korona-

virusai gali patekti į centrinę nervų sistemą per akytąją plokštelę ir tiesiogiai infekuoti uodžiamojo stormens ląsteles. Kol kas nėra tikslių duomenų, įrodančių, jog tai gali padaryti SARS-CoV-2 virusas. Pelių uodžiamojo stormens imunodažymas, ieškant AKF2 baltymo, parodė, jog AKF2 yra ekspresuojamas kraujagyslių pericituose. Šios ląstelės tiesiogiai atsakingos už hematoencefalinį barjerą, vietinio kraujagyslių tonuso palaikymą ir neuroimuninį atsaką [12]. Tai leidžia manyti, jog virusas, patekęs į pericitus, gali tiesiogiai (dėl perfuzijos pokyčių) arba netiesiogiai (dėl uždegimo) paveikti chemosensorinį suvokimą smegenyse [8]. Bandant išsiaiškinti, ar COVID-19 virusas gali tiesiogiai paveikti CNS neuronus, kyla daug diskusijų, tačiau iš esmės virusas turi galimybę patekti į smegenis net keliais skirtingais būdais per kraujagysles, nervus, kurie inervuoja infekuotus audinius, ir tiesiogiai per nosį (akytąją plokštelę). Tiksliesiems įrodymams kol kas trūksta tyrimų.

COVID-19 sukulto uoslės sutrikimo paplitimas ir diagnostika. Manoma, jog uoslės sutrikimo paplitimas yra apie 62-77 proc. sergančiųjų [5,17], tačiau tiksli COVID-19 sukulto uoslės sutrikimo epidemiologija kol kas nėra žinoma. Irane atliktos studijos rezultatai parodė, kad 59 iš 60 pacientų, hospitalizuotų dėl šio viruso, buvo įvairaus laipsnio uoslės pažeidimų, kurie buvo patvirtinti atlikus psichofiziologinius uoslės diagnostinius tyrimus [13]. Uoslės ir (ar) skonio jutimų sutrikimai dažnai pasireiškia net ir esant lengvai ligos eigai [11]. Kitoje studijoje Italijoje net 64 proc. pacientų, sirgusių vidutinio sunkumo COVID-19 forma, rasta uoslės funkcijos sutrikimų [14]. Iki šiol nėra tiksliai žinoma, koks yra uoslės sutrikimo bei COVID-19 infekcijos sunkumo ryšys. Neretai žmonės, persirgę COVID-19, įvardija ne tik uoslės suprastėjimą, bet ir neįprastus pojūčius - jaučia kvapą, kurio nėra.

Uoslės sutrikimas gali būti specifinis šios infekcijos požymis, ypač kai klinika minimali ar jos nėra [15]. Diagnostika grindžiama pilnu paciento ištyrimu, chemosensoriniais bei vaizdiniais tyrimais (1 lentelė). Uoslės sutrikimas, pasireiškęs sergančiajam COVID-19 infekcija, diferencijuojamas su nosies ir prienosinių an-

čių, potrauminiu bei neurodegeneraciniu uoslės pažeidimais (3 lentelė).

Gydymo ir terapijos būdai. Jei poinfekcinis uoslės sutrikimas trunka iki 2 savaičių – gydymo reikalingumas abejotinas, tačiau kai kvapo pojūčio pokyčiai trunka ilgiau – svarstomos gydymo galimybės. Tikėtina, jog bendrosios povirusinių uoslės sutrikimų gydymo metodikos yra naudingos ir tinkamos COVID-19 sukulto uoslės sutrikimo gydymui [18]. Pirmiausia kreipiamas dėmesys į saugumą – pacientams turėtų būti paaiškinama uoslės nusilpimo svarba kasdieniame gyvenime, patariama išsigyti dūmų ir (ar) dujų nuotėkio detektorius, dažniau tikrinti maisto galiojimo datas ant pakuočių, siekiant išvengti nelaimingų atsitikimų ar apsinuodijimų. Vienas iš pagrindinių gydymo metodų – uoslės treniravimas (aromaterapija). Jos metu po 20 sekundžių uostomi keturi stiprūs kvapai (dažniausiai pasirenkami citrinos, rožių, eukaliptų ir gvazdikėlių kvapai). Treniruotė atliekama 2 kartus per dieną, o minimali efektyvi terapijos trukmė 3 mėnesiai. Studijos rodo kliniškai reikšmingą uoslės funkcijos pagerėjimą pacientams, kurie skundžiasi povirusiniu kvapo

2 lentelė. SNOT- 22 skalė [22].

Požymiai	Problemos sunkumas						
	nėra problemos	labai lengva	lengva	vidutinio sunkumo	sunki	labai sunki	5 sunkiausias
Poreikis išsisišnypti nosį	0	1	2	3	4	5	
Nosies užsikimšimas	0	1	2	3	4	5	
Čiaudulys	0	1	2	3	4	5	
Sloga	0	1	2	3	4	5	
Kosulys	0	1	2	3	4	5	
Užnosinis tekėjimas	0	1	2	3	4	5	
Tirštos gleivės išskyros	0	1	2	3	4	5	
Ausies pilnumo jausmas	0	1	2	3	4	5	
Galvos svaigimas	0	1	2	3	4	5	
Ausies skausmas	0	1	2	3	4	5	
Veido skausmas (spaudimas)	0	1	2	3	4	5	
Susilpnėjusi uoslė (skonis)	0	1	2	3	4	5	
Nemiga	0	1	2	3	4	5	
Prabudimai naktį	0	1	2	3	4	5	
Neišsimiegojimas	0	1	2	3	4	5	
Nuovargio jausmas po miego	0	1	2	3	4	5	
Nuovargis	0	1	2	3	4	5	
Sumažėjęs produktyvumas	0	1	2	3	4	5	
Suprastėjusi koncentracija	0	1	2	3	4	5	
Irzlumas	0	1	2	3	4	5	
Liūdesys	0	1	2	3	4	5	
Gėdos jausmas	0	1	2	3	4	5	

pojūčio sutrikimu po uoslės treniravimo [19]. Atsižvelgiant į ekonominę aromaterapijos naudingumą ir didelį saugumą, šis gydymo būdas galėtų būti skiriamas pacientams, kuriems persirgus COVID-19, žymus uoslės sutrikimas išlieka ilgiau negu 2 savaites. Gliukokortikoidų (GKK) skyrimas mūsų nagrinėjamu atveju nėra patiriamas dėl mažo įrodymų kiekio ir galimų šalutinių reiškinių, išskyrus atvejus, kai pacientai, dar prieš susirgdami koronavirusine infekcija, naudojo purškiamus intranazalius GKK (pavyzdžiui, sergant alerginiu rinitu). Tokiu atveju vaistų naudojimas gali būti tęsiamas. Pastaruoju metu tiriami ir kiti perspektyvūs medikamentai, kurie gali padėti pacientams, turintiems uoslės sutrikimų: natrio citratas (manoma, kad dalyvauja uoslės receptorių veikimo kaskadose), vietiška nosyje naudojamas A vitaminas (svarbus uodžiamojo aparato neurogenезei), sisteminės omega-3 polinesočiosios riebalų rūgštys (malšina uždegimą ir skatina uoslės receptorių regeneraciją) [20]. A vitaminas ir omega-3 riebalų rūgštys gali būti vartojamos kaip papildoma terapija, kartu taikant uoslės treniravimo pratimus [17]. Keli mažos apimties tyrimai rodo, jog vietiška nosyje veikiančio teofilino vartojimas irgi galėtų būti efektyvus, gydant kvapo pojūčio sutrikimus [21]. Kol kas nei vienas uoslės sutrikimo gydymo metodas nebuvo moksliskai pagrįstas tyrimais su pacientais, persirgusiais COVID-19 infekcija, tačiau manoma, jog mūsų paminėti terapijos metodai būtų naudingi ir tuo atveju.

Prognozė. COVID-19 sukeltas uoslės funkcijos sutrikimas yra grįžtamas procesas - pasveikus per tam tikrą laiką visiškai atsikuria. Dažniausiai gydymas nėra indikuotinas, disfunkcija praeina savaime. Uoslės sutrikimai (anosmija ar hiposmija) gali trukti iki 5 dienų, tačiau dažniausiai pacientai visiškai

3 lentelė. Uoslės jutimo sutrikimo, sukulto COVID-19, diferencinė diagnostika [11].

COVID-19 sukeltas	Staigi pradžia. +/- kiti COVID-19 simptomai. Laikini sutrikimai. Pacientai jaunesni, dažniau - moteriškos lyties.
Sinonazalinis	Laipsniška pradžia. Nosies užgulimas, sloga, veido skausmas. Kintantis sunkumas. Sezoniškumas.
Potrauminis	Staigi pradžia. Stiprus pažeidimas (anosmija). Pastovūs simptomai.
Neurodegeneracinis	Laipsniška pradžia. Dažnai nesupranta savo uoslės ar skonio sutrikimų. Sunkumas pastovus. Dažniau vyresnio amžiaus žmonėms. Galimi atminties sutrikimai ar neurologinė simptomatika.

atgauna šiuos jautumus per kelias savaites ar 30 dienų laikotarpyje nuo simptomų pasireiškimo pradžios [16,5]. Retesniais atvejais uoslės jutimas atsigauna tik po kelių mėnesių [5]. Nustatyta, jog COVID-19 sukulto laikino uoslės pažeidimo prognozė neigiamai asocijuota su vyresniu amžiumi, o gesnės prognozės stebimos moteriškos lyties pacientams [5].

Išvados

1. Naujai atsiradęs uoslės sutrikimas yra vienas iš COVID-19 ligos simptomų, pasireiškiantis kartu su kosuliu, dusuliu, karščiavimu, šaltkrėčiu, raumenų ir gerklės skausmais.

2. SARS-CoV-2 infekuoja uodžiamojo epitelio ląsteles, pasinaudodamas angiotenziną I konvertuojančio fermento 2 (AKF2) receptoriais ir ląstelių paviršiaus proteazėmis TM-PRSS2.

3. Magnetinio rezonanso tyrimų studijos rodo trumpalaikius uodžiamojo stormens pokyčius, tačiau kol kas nėra tikslų duomenų, įrodančių, jog tai tiesiogiai gali padaryti SARS-CoV-2 virusas.

4. Bendrosios povirusinių uoslės sutrikimų gydymo metodikos gali būti praktiškai taikomos ir COVID-19 sukulto uoslės sutrikimo gydymui.

5. Uoslės treniravimas (aromaterapija) turėtų būti rekomenduojamas tiems pacientams, kuriems persirgus COVID-19 žymus uoslės sutrikimas išlieka ilgiau negu 2 savaites.

6. Manoma, jog COVID-19 sukulto uoslės sutrikimo paplitimas varijuoja nuo 62 iki 77 proc. sergančiųjų, tačiau tikslī epidemiologija nėra tiksliai žinoma.

7. Uoslės sutrikimas gali būti šios infekcijos žymuo, ypač pacientams su minimaliai išreikšta klinika ar jos nesant.

8. COVID sukeltos uoslės disfunkcijos gydymui galima rekomenduoti natrio citratą, A vitaminą vietiška nosi, bei sisteminės omega-3 polinesočiasias riebalų rūgštis.

9. Dažniausiai uoslės sutrikimai visiškai atsikuria savaime per kelias savaites nuo simptomų pradžios.

Literatūra

- Ballenger WL, Snow JB, Wackym PA. Otorhinolaryngology: head and neck surgery. Shelton, Conn.: BC Decker; 2009.
- Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) - symptoms. CDC 2020.
- World Health Organization. WHO coronavirus disease (COVID-19) dashboard. <https://covid19.who.int/>
- Desai M, oppenheimer j. the importance of considering olfactory dysfunction during the COVID-19 pandemic and in clinical practice. J Allergy Clin Immunol Pract 2021;9(1):7-12. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.10.036>
- Speth MM, Singer-Cornelius T, Oberle M, Gengler I, Brocmeier SJ, Sedaghat AR. Olfactory dysfunction and sinonasal

- symptomatology in COVID-19: prevalence, severity, timing, and associated characteristics. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2020;163(1):114-120.
<https://doi.org/10.1177/0194599820929185>
6. Som PM, Lawson W, Fatterpekar GM, et al. Embryology, anatomy, physiology, and imaging of the sinonasal cavities. Book *Head and Neck Imaging* chapter 2, 2011:99-166. Clinical Key. <https://www.clinicalkey.com/#!/content/book/3-s2.0-B9780323053556000021?scrollTo=%23h10000804>
 7. Olfactory system anatomy: overview, olfactory epithelium, olfactory nerve and the cribriform plate. 2021.
 8. Hopkins C, Alanin M, Philpott C, Harries P, Whitcroft K, Qureishi A, et al. Management of new onset loss of sense of smell during the COVID-19 pandemic - BRS consensus guidelines. *Clin Otolaryngol* 2020.
<https://doi.org/10.22541/au.159015263.38072348>
 9. Whitcroft KL, Hummel T. Clinical diagnosis and current management strategies for olfactory dysfunction: a review. *JAMA Otolaryngol Neck Surg* 2019;145(9):846-53.
<https://doi.org/10.1001/jamaoto.2019.1728>
 10. Yan CH, Rathor A, Krook K, Ma Y, Rotella MR, Dodd RL, ir kt. Effect of Omega-3 supplementation in patients with smell dysfunction following endoscopic sellar and parasellar tumor resection: a multicenter prospective randomized controlled trial. *Neurosurgery*. 2020;87(2):E91-8.
<https://doi.org/10.1093/neuros/nyz559>
 11. Whitcroft KL, Hummel T. Olfactory dysfunction in COVID-19: diagnosis and management. *JAMA* 2020;323(24):2512.
<https://doi.org/10.1001/jama.2020.8391>
 12. Henkin RI, Schultz M, Minnick-Poppe L. Intranasal theophylline treatment of hyposmia and hypogeusia: a pilot study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012;138(11):1064-70.
<https://doi.org/10.1001/2013.jamaoto.342>
 13. Moein ST, Hashemian SM, Mansourafshar B, Khorram-Tousi A, Tabarsi P, Doty RL. Smell dysfunction: a biomarker for COVID-19. *Int Forum Allergy Rhinol* 2020;10(8):944-50.
<https://doi.org/10.1002/alr.22587>
 14. Boscolo-Rizzo P, Borsetto D, Fabbris C, Spinato G, Frezza D, Menegaldo A, et al. Evolution of altered sense of smell or taste in patients with mildly symptomatic COVID-19. *JAMA Otolaryngol Neck Surg* 2020;146(8):729.
<https://doi.org/10.1001/jamaoto.2020.1379>
 15. Young T, Blustein J, Finn L, Palta M. Sleep-disordered breathing and motor vehicle accidents in a population-based sample of employed adults. *Sleep* 1997;20(8):608-13.
<https://doi.org/10.1093/sleep/20.8.608>
 16. D'Ascanio L, Pandolfini M, Cingolani C, Latini G, Gradoni P, Capalbo M, ir kt. Olfactory dysfunction in COVID-19 patients: prevalence and prognosis for recovering sense of smell. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2021;164(1):82-6.
<https://doi.org/10.1177/0194599820943530>
 17. Rodriguez S, Cao L, Rickenbacher GT, Benz EG, Magdamo C, Gomez LR, et al. Innate immune signaling in the olfactory epithelium reduces odorant receptor levels: modeling transient smell loss in COVID-19 patients. medRxiv 2020.
<https://doi.org/10.1101/2020.06.14.20131128>
 18. Cooper KW, Brann DH, Farruggia MC, Bhutani S, Pellegrino R, Tsukahara T, et al. COVID-19 and the chemical senses: supporting players take center stage. *Neuron* 2020;107(2):219-33.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2020.06.032>
 19. Hou YJ, Chiba S, Halfmann P, Ehre C, Kuroda M, Dinnon KH, et al. SARS-CoV-2 D614G variant exhibits efficient replication ex vivo and transmission in vivo. *Science* 2020;370(6523):1464-8.
<https://doi.org/10.1126/science.abe8499>
 20. Eliezer M, Hautefort C, Hamel A-L, Verillaud B, Herman P, Houdart E, ir kt. Sudden and complete olfactory loss of function as a possible symptom of COVID-19. *JAMA Otolaryngol Neck Surg* 2020;146(7):674.
<https://doi.org/10.1001/jamaoto.2020.0832>
 21. Armulik A, Genové G, Betsholtz C. Pericytes: developmental, physiological, and pathological perspectives, problems, and promises. *ScienceDirect* 2011;21(2):193-215.
<https://doi.org/10.1016/j.devcel.2011.07.001>
 22. Asiri M, Alokby G. Validation and cross-cultural adaptation of the sinonasal outcome test (SNOT)-22 for the Arabian patient population. *Cureus* 2019;11(4): e4447.
<https://doi.org/10.7759/cureus.4447>

OLFACTORY DYSFUNCTION IN COVID-19: LITERATURE REVIEW

**K. Liugas, A. Kindurytė, I. Eitavičiūtė,
V. Kucenko, A. Morozas**

Keywords: olfactory dysfunction, olfaction, anosmia, hyposmia, dysgeusia, COVID-19, SARS-CoV-2, COVID-19 symptoms. Summary

Olfactory dysfunction has a significant role in patients' day-to-day life. This pathology may be triggered by various causes. Although, the emergence of a worldwide pandemic due to coronavirus disease 2019 (COVID-19) and frequent reports of smell loss in COVID-19 infected patients have brought new attention to this very important sense. There is evidence that this virus may affect nervous system (*bulbus olfactorius*) and olfactory epithelium. Olfactory dysfunction diagnostics should include patient examination, chemosensory testing and imaging, if needed. Treatment of persistent COVID-10 smell dysfunction consists of safety counseling, olfactory training (aromatherapy) and adjuvant medication. COVID-19 does not seem to cause permanent injury to olfactory function because complete recovery occurs mostly after two weeks in some severe cases after a couple of months.

The aim of this article is to draw attention and review epidemiology, pathophysiology, diagnosis, treatment, and prognosis of an olfactory disorder associated with COVID-19.

Working methods used - searching for relevant literature in PubMed, Medscape, Cochrane Library, UpToDate medical databases, and Google Scholar, a specialized search engine.

Correspondence to: kinduryte.austejta@gmail.com