

ISSN 2414-3782

Juvenis scientia

Медицина

2021 | Том 7 | № 5

© 2021 SCIENTIA Publishing House. All rights reserved. This journal is registered at the Copyright Clearance Center, Inc., 222 Rosewood Drive, Danvers, MA 01923. Organizations in the USA who are also registered with the Copyright Clearance Center may therefore copy material (beyond the limits permitted by sections 107 and 108 of US copyright law) subject to payment to CCC of the per copy fee of \$12.00. This consent does not extend to multiple copying for promotional or commercial purposes. ISI Tear Sheet Service, 3501 Market Street, Philadelphia, PA 19104, USA, is authorized to supply single copies of separate articles for private use only. Organizations authorized by the Copyright Licensing Agency may also copy material subject to the usual conditions. For all other use, permission should be sought from SCIENTIA Publishing House. SCIENTIA Publishing House is not responsible for the content or accuracy of any information published in this journal. The appearance of advertising in this journal does not constitute an endorsement or approval by SCIENTIA Publishing House of the quality or value of the product advertised. SCIENTIA Publishing House does not accept liability for any loss or damage, including consequential loss or damage, arising from the use of the information contained in this journal. SCIENTIA Publishing House is not responsible for any loss or damage, including consequential loss or damage, arising from the use of the information contained in this journal.

Juvenis scientia

Медицина

2021 | Том 7 | № 5

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Пчелин Иван Юрьевич, к.м.н.

Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург, Россия

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Тимофеев Евгений Владимирович, к.м.н.

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, г. Санкт-Петербург, Россия

ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР

Щеглов Д.А.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алиева А. В., PhD in Medicine. Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии имени академика Я.Х. Туракулова МЗ РУз, г. Ташкент, Узбекистан. **Беловол А. Н.**, д.м.н. Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина. **Василькова О. Н.**, к.м.н. Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь. **Миррахимов Э. М.**, д.м.н. Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева, г. Бишкек, Кыргызстан. **Молдобаева М. С.**, д.м.н. Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева, г. Бишкек, Кыргызстан. **Муллаханов Ж. Б.**, PhD in Medicine. Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматовенерологии и косметологии МЗ РУз, г. Ташкент, Узбекистан. **Плескановская С. А.**, д.м.н. Государственный медицинский университет Туркменистана, г. Ашхабад, Туркменистан. **Табаров М. С.**, д.м.н. Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино, г. Душанбе, Таджикистан. **Варзин С. А.**, д.м.н. Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург, Россия. **Журавский С. Г.**, д.м.н. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург, Россия. **Иванов Н. В.**, к.м.н. Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, г. Санкт-Петербург, Россия. **Кулибаба Т. Г.**, к.м.н. Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург, Россия. **Лукьянова И. Ю.**, д.м.н. Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, г. Санкт-Петербург, Россия. **Лындина М. Л.**, к.м.н. Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург, Россия. **Смирнов Г. А.**, к.м.н. Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург, Россия. **Федоткина Т. В.**, к.б.н. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, г. Санкт-Петербург, Россия. **Худякова Н. В.**, к.м.н. Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург, Россия. **Шишкин А. Н.**, д.м.н. Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург, Россия.

ИНДЕКСАЦИЯ

Журнал индексируется в РИНЦ.

Метаданные экспортируются в открытые репозитории научной информации: Google Scholar, OCLC WorldCat, Dimensions и др.

Журнал включен и индексируется в DOAJ (Directory of Open Access Journals).

Пятилетний импакт-фактор РИНЦ 2020: **0,317**

Десятилетний индекс Хирша: **15**



Учредитель и издатель: ООО Издательский дом "Сциентиа" (ИД Scientia)

Свидетельство о регистрации Средства массовой информации: ПИ № ФС 77-70584 от 03.08.2017 г.

191015, г. Санкт-Петербург, переулок Дегтярный, 22А | +7 (812) 649-93-75 | edit@jscientia.org | www.jscientia.org

Подписано в печать 30.10.2021. Печать цифровая, Формат 70x100/16, Бумага офсетная. Тираж 500 экз.

Juvenis scientia

Medicine

2021 | Vol. 7 | No. 5

EDITOR-IN-CHIEF**Ivan Pchelin**, PhD in Medicine

St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF**Eugene Timofeev**, PhD in Medicine,

St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia

MANAGING EDITOR**Dmitry Sheglov****EDITORIAL BOARD**

Anna Alieva, PhD in Medicine, Republican Specialized Scientific-Practical Medical Centre of Endocrinology named after academician Ya.Kh.Turakulov, Tashkent, Uzbekistan. **Olexandr Bilovol**, Doctor of Medical Science, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine. **Volha Vasilkova**, PhD in Medicine, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus. **Erkin Mirrakhimov**, Doctor of Medical Science, Kyrgyz State Medical Academy, Bishkek, Kyrgyzstan. **Mariia Moldobaeva**, Doctor of Medical Science, Kyrgyz State Medical Academy, Bishkek, Kyrgyzstan. **Javlon Mullakhanov**, PhD in Medicine, Republican Specialized Scientific-Practical Medical Centre of Dermatovenereology and Cosmetology, Tashkent, Uzbekistan. **Svetlana Pleskanovskaya**, Doctor of Medical Science, State Medical University of Turkmenistan, Ashgabat, Turkmenistan. **Muhiddin Tabarov**, Doctor of Medical Science, Avicenna Tajik State Medical University, Dushanbe, Tajikistan. **Sergey Varzin**, Doctor of Medical Science, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia. **Sergei Zhuravskii**, Doctor of Medical Science, Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia. **Nikita Ivanov**, PhD in Medicine, North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia. **Tatiana Kulibaba**, PhD in Medicine, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia. **Irina Lukianova**, Doctor of Medical Science, North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia. **Maria Lyndina**, PhD in Medicine, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia. **Georgy Smirnov**, PhD in Medicine, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia. **Tamara Fedotkina**, PhD in Biological Sciences, St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia. **Natalia Hudiakova**, PhD in Medicine, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia. **Aleksandr Shishkin**, Doctor of Medical Science, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia.

This is an open access journal which means that all content is freely available without charge to the user or his/her institution. Users are allowed to read, download, copy, distribute, print, search, or link to the full texts of the articles, or use them for any other lawful purpose, without asking prior permission from the publisher or the author. This is in accordance with the BOAI definition of open access.

The journal is indexed in the Russian Index of Science Citation (RISC).

The journal is included in DOAJ (Directory of Open Access Journals).

Metadata are exported in open source repositories of scientific information: Google Scholar, OCLC WorldCat, Dimensions, etc.



Publisher: «Scientia» Publishing House Ltd.

The mass media registration certificate no. ПИ # ФС 77-70584 of 03.08.2017.

191015, 22A, Degtyarnyy lane, Saint Petersburg | +7 812 649 93 75 | edit@jscientia.org | www.jscientia.org

Approved for print: 30.10.2021. Digital printing, size 70x100/16, offset paper. Edition: 500 copies.

Обзорные статьи*Булавко Я.Э., Тимофеев Е.В., Алкак К.Д.Ю., Исаков В.А.***СКЛЕРОДЕРМИЧЕСКАЯ НЕФРОПАТИЯ: НЕРЕШЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ 5****Оригинальные исследования***Василькова О.Н., Мохорт Т.В., Савастеева И.Г.,**Пчелин И.Ю., Ярец Ю.И., Коротаяева Л.Е.***ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА 19****Переводные статьи***Бутовт Р., фон Бартельд К.С.***АНОСМИЯ ПРИ COVID-19: ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ И ОЦЕНКА РОЛИ ОБОНЯТЕЛЬНОГО ПУТИ В РАЗВИТИИ ИНФЕКЦИОННОГО ПОРАЖЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА 28****ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ 60**

Review articles*Bulavko IE, Timofeev EV, Alkak KJU, Isakov VA.***SCLERODERMA NEPHROPATHY: UNSOLVED PROBLEMS. 5****Original articles***Vasilkova VM, Mokhort TV, Savasteeva IG,**Pchelin IYu, Yarets Yul, Korotaeva LE.***RISK PREDICTION OF CHRONIC HEART FAILURE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES. . . . 19****Translated articles***Butowt R, von Bartheld CS.***ANOSMIA IN COVID-19: UNDERLYING MECHANISMS AND ASSESSMENT OF AN OLFACTORY ROUTE TO BRAIN INFECTION (RUSSIAN TRANSLATION). 28****GUIDE FOR AUTHORS 60**

СКЛЕРОДЕРМИЧЕСКАЯ НЕФРОПАТИЯ: НЕРЕШЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ

Я. Э. Булавко , Е. В. Тимофеев , К. Д. Ю. Алкак , В. А. Исаков 

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет
Россия, 194100 г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

✉ Булавко Яна Эдуардовна — yana.bulavko@mail.ru

Поражение почек является частой патологией в группе больных, страдающих системной склеродермией. Картина острой склеродермической нефропатии в клинической практике соответствует термин склеродермический почечный криз. Несмотря на дискуссии в отношении превалирующих факторов риска поражения почек при системной склеродермии, наиболее вероятными считаются женский пол, предшествующие протеинурия и артериальная гипертензия, наличие антител к РНК-полимеразе III и снижение диффузионной способности легких менее 75%. Среди критериев диагностики склеродермического почечного криза следует выделить внезапное повышение артериального давления, сопровождающееся острой почечной недостаточностью и изменениями мочевого осадка, анемию, тромбоцитопению. Лечение склеродермического почечного криза включает в себя купирование артериальной гипертензии, преимущественно с помощью короткодействующих ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, с последующем подбором эффективной антигипертензивной терапии. Ведутся активные исследования в отношении новых подходов к лечению: использование антагонистов рецепторов эндотелина (бозентан), моноклональных антител против C5-компонента системы комплемента (экулизумаб). Несмотря на утвержденные стратегии выявления групп высокого риска и лечения больных с поражением почек при системной склеродермии, сохраняется высокий уровень летальности, потребности в заместительной почечной терапии и трансплантации почек. Таким образом, проблема поражения почек при системной склеродермии не теряет свою актуальность.

Ключевые слова: системная склеродермия, системный склероз, поражение почек, склеродермическая нефропатия, склеродермический почечный криз, острая почечная недостаточность, факторы риска.

Для цитирования: Булавко Я.Э., Тимофеев Е.В., Алкак К.Д.Ю., Исаков В.А. *Склеродермическая нефропатия: нерешенные проблемы* // *Juvenis scientia*. 2021. Том 7. № 5. С. 5-18. DOI: 10.32415/jscientia_2021_7_5_5-18.



SCLERODERMA NEPHROPATHY: UNSOLVED PROBLEMS

I. E. Bulavko , E. V. Timofeev , K. J. U. Alkak , V. A. Isakov 

Saint Petersburg State Pediatric Medical University
2 Litovskaya St., 194100 Saint Petersburg, Russia

✉ Bulavko lana — yana.bulavko@mail.ru

Kidney injury is a common pathology in the group of patients with systemic sclerosis. At least half of the patients show histological signs of it. Acute condition is known as scleroderma renal crisis. Although discussions regarding the risk factors for scleroderma renal crisis are open, most researchers consider the following factors: female sex, previous proteinuria and hypertension, the presence of anti-RNA polymerase III antibodies, and a decrease in lung diffusion capacity $\leq 75\%$. Diagnostic criteria for scleroderma renal crisis include an acute increase in blood pressure, accompanied by acute renal failure and abnormalities in the urinary sediment, anemia, and thrombocytopenia. Treatment of scleroderma renal crisis entails decreasing blood pressure, mainly with short-acting angiotensin-converting enzyme inhibitors, followed by selecting effective antihypertensive therapy. Further research of new treatment approaches is being carried on: the use of endothelin receptor antagonists (bosentan), monoclonal antibodies against the complement component 5 (eculizumab). Despite the approved strategies for identifying risk factors for scleroderma renal crisis development and treatment approaches, this group of patients is still characterized by high rates of mortality, the need for renal replacement therapy, and kidney transplantation. Thus, the problem of kidney injury in systemic sclerosis remains relevant.

Keywords: systemic sclerosis, scleroderma, kidney injury, scleroderma renal crisis, acute renal failure, risk factor.

For citation: Bulavko IE, Timofeev EV, Alkak KJU, Isakov VA. *Scleroderma nephropathy: unsolved problems*. *Juvenis scientia*. 2021;7(5):5-18. DOI: 10.32415/jscientia_2021_7_5_5-18.



Согласно российским клиническим рекомендациям (2017), под системной склеродермией (ССД, син. прогрессирующий системный склероз) понимают полиорганное заболевание, в основе которого лежат иммунные нарушения и вазоспастические сосудистые реакции по типу синдрома Рейно, сопровождающиеся активацией фиброобразования и избыточным отложением компонентов внеклеточного матрикса (коллагена) в тканях и органах [1]. Общепринятой классификации заболевания на данный момент не существует. Наиболее часто выделяют следующие клинические формы ССД:

- 1) лимитированная форма (поражается кожа дистальных отделов верхних конечностей, в меньшей степени — кожа лица и шеи; имеет место поражение внутренних органов);
- 2) диффузная форма (склеротическое поражение кожи груди, живота, конечностей, а также поражение внутренних органов);
- 3) ССД без поражения кожи (преобладает поражение внутренних органов при минимальных изменениях кожи);
- 4) overlap-синдромы (сочетание ССД с дерматомиозитом, полимиозитом, ревматоидным артритом и др.) [1-3].

Из внутренних органов при ССД наиболее часто поражаются легкие, сердце и почки. По данным аутопсии изменения в почках обнаруживаются по меньшей мере у половины больных, страдающих ССД [4, 5]. В отечественной литературе поражение почек получило название склеродермической нефропатии. Она может протекать по типу хронического нефрита с медленно прогрессирующим нарастанием функциональных нарушений, выраженности изменений в осадке мочи, отеков, артериальной гипертензии (АГ). Однако особого внимания требует острая склеродермическая нефропатия, которую в современной литературе чаще называют склеродермическим почечным кризом (СПК, *scleroderma renal crisis*) или острой склеродермической почкой [1, 6, 7]. Это высоклетальное осложнение ССД характеризуется быстро прогрессирующей

почечной недостаточностью и изменениями в анализе мочи на фоне внезапно возникшей АГ, принимающей злокачественное течение в короткие сроки [1, 3, 6, 8].

Несмотря на длительную историю изучения, это заболевание до сих пор остается предметом дискуссий в экспертных кругах. Открытыми остаются вопросы патогенеза, ранжирования превалирующих факторов риска и подходов к курации данной группы больных.

Данные эпидемиологии. Частота СПК составляет более 2% от всех случаев ССД (около 3% в Азии и Северной Америке, 3,5% в Австралии и до 5% в Европе). Больные, страдающие диффузной формой ССД, чаще подвержены развитию СПК (в 7-12% случаев), в то время как при лимитированной форме — до 5% [3, 7, 9]. Согласно статистическим данным разных лет, гендерные различия остаются на прежнем уровне: отмечено, что женщины в 3-3,5 раза чаще подвержены развитию как ССД в целом, так и СПК в частности. Однако у мужчин чаще отмечается злокачественное течение заболевания [10]. Для манифестации ССД в молодом возрасте (30±10 лет) характерно более тяжелое и быстро прогрессирующее поражение почек. Возраст больных с впервые возникшим СПК варьирует от 48,0 до 67,9 лет [11, 12]. По данным некоторых авторов, от первых проявлений ССД до развития СПК в среднем проходит от 3 до 5 лет [6, 13, 14].

В некоторых случаях СПК может быть также ассоциирован с микроангиопатической гемолитической анемией, тромбоцитопенией с развитием ретинопатии, кардиомиопатии и энцефалопатии, что определяет его как жизнеугрожающее состояние. Летальность от СПК сохраняется на высоком уровне даже при коррекции с помощью лекарственных средств и колеблется от 19% до 48% [7, 13, 15, 16]. Стоит отметить, что этот показатель значительно снизился по сравнению с XX веком (по данным исследований 1978 г. летальность достигала 88% [17]). Этот факт связывают с открытием и применением ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ)

в качестве основной терапии для данной группы больных. Также снижению летальности способствует ограничение широкого использования высоких доз глюкокортикостероидов как сильного предрасполагающего фактора развития СПК. В настоящее время средняя выживаемость через 1 год после постановки диагноза СПК составляет 70-82%, 5-летняя выживаемость снижается до 50-65% [18, 19].

Генетические основы склеродермической нефропатии. Несмотря на широкое распространение исследований в области генетики, в отношении склеродермической нефропатии данные методы пока не вошли в рутинную практику, но являются предметом научных интересов. По результатам исследований на основе полногеномного поиска ассоциаций (GWAS — genome-wide association studies) обнаружена взаимосвязь между подтипами главного комплекса гистосовместимости HLA I класса и поражением почек при ССД (2010) — наличие у больного ССД таких подтипов, как HLA-DRB1*0407 и HLA-DRB1*1304, значительно повышает риск развития СПК [20, 21]. В отношении данного подхода в рамках GWAS нередко высказывается критика, поскольку различные альтернативы HLA — неспецифическая находка при исследованиях комплексных аутоиммунных заболеваний [21, 22].

В качестве новых претендентов на роль факторов риска СПК предлагается рассмотрение двух белков [21]. У больных с гипертензивным СПК была отмечена повышенная экспрессия белка GPATCH2L (G-patch domain containing 2 like) в эпителии почечных канальцев. Данный белок влияет как на внутрисосудистый объем, так и на тонус артерий, что не исключает его участие в патогенезе АГ при ССД. Также была обнаружена гиперэкспрессия белка CTNND2 (catenin delta 2), отвечающего за межклеточные взаимодействия и клеточную адгезию, преимущественно в компонентах клубочков. Вероятно, он нарушает созревание эндотелиальных клеток-предшественников, приводя к васкулопатии и тромботической микроангиопатии, что является важным

патогенетическим звеном поражения почек при ССД.

Гистологические признаки склеродермической нефропатии. Гистологическая склеродермическая нефропатия характеризуется преимущественным поражением сосудов небольшого калибра (дугобразных и/или междольковых) над поражением самих клубочков [24]. На ранних стадиях отмечается микроангиопатия и отек эндотелия. В просвете капилляров и артериол обнаруживаются фибриновые тромбы и продукты распада эритроцитов. Прогрессирующая облитерация и сужение просвета сосудов приводят к ишемизации клубочков, результатом которой в некоторых случаях становится некроз коркового слоя почки [25, 26]. Гиперплазия юкстагломерулярного аппарата, на фоне гипертензии, отмечается редко — не более чем в 10% случаях [25]. На поздних стадиях заболевания истончение и пролиферация интимы приводит к поражению сосудов по типу расслоения в виде «луковой кожицы», что способствует развитию склеротических изменений (гломерулосклероз) [26, 27]. Стоит отметить, что описанные гистологические изменения не являются высокоспецифичными в отношении диагноза склеродермической нефропатии, в связи с чем патологоанатомические признаки должны быть сопоставлены с клиническими и серологическими данными.

Потенциальные факторы риска склеродермического почечного криза. С момента начала изучения ССД отмечается вариабельность значимости тех или иных факторов риска в зависимости от размера выборки, места проведения исследования и выбранных методов для данной группы больных. Одни из последних результатов, наиболее приближенных к современным представлениям о СПК, представлены P. Moinszadeh et al. (2019) в виде анализа данных более 2800 больных из различных мировых центров, занимающихся проблемой ССД. По результатам исследования было выявлено, что наличие антител к РНК-полимеразе III (anti-RNAP III) опреде-

ляется у 16,7% больных со склеродермической нефропатией, что в 7 раз увеличивает средний риск развития острого повреждения почек [1, 3, 28, 29]. Для сравнения, пациенты с антицентромерными (ACA), антинуклеарными (ANA) антителами, антителами к антигену Scl-70 продемонстрировали значительно меньший риск поражения почек — менее 1% в отношении каждого типа антител, и доказательной связи с развитием СПК получено не было [3, 30, 31].

Другим сильным фактором риска развития СПК является выраженность изменений кожных покровов. Отмечено, что у больных с общим количеством баллов больше 15 по шкале кожных изменений Rondan (Modified Rodnan Skin Score — mRSS) вероятность развития СПК повышается в 2 раза, однако при объеме поражения кожи более 20 баллов частота развития СПК не увеличивается [3].

Известно, что поражение легких при ССД также влияет на вероятность развития острой склеродермической нефропатии. Так, снижение диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DLCO — diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide) было зарегистрировано у 76,4% больных с ССД. Снижение DLCO $\leq 75\%$, как и повышение артериального давления (АД) более 140/90 мм рт. ст., увеличивают вероятность развития СПК в 4 раза. От момента начала повышения АД до картины СПК проходит от 1,5 до 6 лет [3, 30]. Поражение почек определялось по уровню протеинурии: наличие белка в моче более 300 мг/сут. либо более 200 мг/л. Протеинурия также определена как сильный фактор риска при ССД, повышающий вероятность острого повреждения почек в 6 раз. В среднем от манифестации протеинурии до первого СПК проходит $3,71 \pm 2,83$ лет [3, 30].

В то же время, такие факторы как АГ и протеинурия до сих являются предметом дискуссий, поскольку еще не достигнуто четкого понимания, являются они предикторами СПК или симптомами поражения почек при ССД. Кроме того, среди больных с ССД у 10% нет

АГ (нормотензивный СПК) при доказанных изменениях в почках, что требует более детального подхода к определению факторов риска в этой группе [32]. Тем не менее, не отрицается тот факт, что АГ и протеинурия являются показателями раннего повреждения почек и ассоциированы с увеличением летальности у больных с ССД [32, 33].

Предшествующее поражению почек длительное лечение высокими дозами глюкокортикостероидов также было определено как фактор, повышающий риск СПК [3, 34, 35]. Преднизолон в дозировке более 15 мг/сут. (по некоторым данным более 10 мг/сут.) или эквивалентные дозы других глюкокортикостероидов в 2-3 раза чаще приводят к СПК. Среднее время от начала приема гормональных препаратов до острого поражения почек составляет 5 месяцев [36-38]. При необходимости назначения глюкокортикостероидов в этой группе больных решающую роль играют дозировка и длительность применения. Допускается назначение гормональных препаратов в дозировке не более чем 15 мг/сут. и не дольше 3 месяцев подряд [39-41]. Однако согласно другим исследователям, вне зависимости от факта приема глюкокортикостероидов, только аутоантитела можно рассматривать в качестве превалирующего фактора риска для верификации СПК (наличие антител к anti-RNAP III распознано у 59% больных с острым поражением почек) [46, 47].

На данный момент ведутся исследования в отношении других возможных факторов риска: возраст от 30 до 50 лет, негроидная раса, полиморфизм АПФ, заболевания сердечно-сосудистой системы, осложненные перикардальным выпотом и/или хронической сердечной недостаточностью. Согласно исследованиям от 2019 г., значимость таких традиционных факторов риска, как язвенные дефекты кожи концевых фаланг пальцев, фиброзные изменения в легких по данным визуализирующих методов исследования, рубцовые изменения (контрактуры) сухожилий, подвергаются сомнению. Также не полу-

чено доказательств в пользу предиктивного значения снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) или повышения индекса резистентности почечных артерий [3, 35, 37, 44]. Наиболее значимые возможные факторы риска приведены во вставке 1.

Вставка 1. Потенциальные факторы риска развития склеродермического почечного криза.

- 1) Женский пол;
- 2) Наличие anti-RNAP III;
- 3) Диффузная способность легких по CO $\leq 75\%$;
- 4) Артериальная гипертензия;
- 5) Протеинурия >300 мг/сут или >200 мг/л;
- 6) Прием глюкокортикостероидов >15 (10)мг/сут., более 3 предшествующих месяцев подряд;
- 7) Прогрессирующее поражение кожи;
- 8) Возраст от 30 до 50 лет;
- 9) Первые 3-5 лет от проявления первых признаков ССД;
- 10) Носительство HLA-DRB1*0407 и DRB1*1304;
- 11) Полиморфизм АПФ;
- 12) Сердечная недостаточность, перикардальный выпот;
- 13) Анемия, тромбоцитопения.

Патогенез поражения почек при ССД. В настоящее время основным механизмом развития ССД считается аутоиммунный. Поражение эндотелия сосудов (эндотелиальный апоптоз, деградация матрикса) происходит за счет деструктивного воздействия анти-эндотелиальных аутоантител, которые обнаружены у 85% больных ССД [45, 46]. Также были выявлены аутоантитела к АПФ-2 и к рецепторам эндотелина-1, которые играют различную роль в патогенезе как ССД, так в частности и СПК. Повреждение эндотелия приводит к истончению и замещению стенок сосудов соединительнотканными компонентами, что и обуславливает развитие сосудистых осложнений у больных с ССД. Также при склеродермиче-

ской нефропатии обнаружено повышение концентрации эндотелина-1 — специфического вазоконстриктора, синтезируемого клетками эндотелия. Длительная стимуляция рецепторов эндотелина типов А и В приводит к пролиферации миоцитов и фибробластов сосудистой стенки, повышая таким образом ригидность сосудов [31, 47]. Изменение сосудистой стенки ведет к усиленной агрегации тромбоцитов, образованию микротромбов (тромботическая микроангиопатия) и ишемии ткани [27]. Помимо структурных изменений отмечается периодический вазоспазм (почечный синдром Рейно), который усугубляет гипоперфузию, способствует высвобождению ренина и гиперплазии юкстагломерулярного аппарата. Высокие концентрации ренина в крови приводят к усилению спазма сосудов, в том числе и почечных артерий, и к еще большей ишемизации ткани почки [26, 47-49].

Особое значение отводится исследованиям системы комплемента и ее вовлеченности в патогенез заболеваний соединительной ткани. Как известно, система комплемента представляет собой комплекс протеолитических ферментов, предназначенных для гуморального иммунного ответа организма, а также является эволюционно самым древним защитным механизмом от чужеродных агентов. Активация комплемента инициирует каскадную реакцию, в ходе которой образуются биоактивные компоненты (C3b, C3a, C5a и C5b-9) с провоспалительными и хемотрактантными функциями. Наблюдения последних лет не исключают возможность вовлечения системы комплемента в патогенез поражения почек при ССД. Обнаружено, что снижение в крови количества циркулирующих компонентов C3 и/или C4 характерно для 15% пациентов с ССД и напрямую связано с выраженностью поражения сосудов, в том числе почечных, и тяжестью заболевания [50]. Также признаком поражения почек при ССД является отложение компонентов системы в капиллярах клубочков и почечных артериолах, что способствует поддержанию воспаления и

дальнейшему повреждению сосудов. Депозиты C3b, C5b-9 и продукт деградации системы комплемента (C4d) обнаружены в биоптатах почек у больных склеродермической нефропатией [51-53]. С одной стороны, описанные изменения в почках ассоциированы с неблагоприятным исходом, с другой — открывают новые возможности для терапии склеродермической нефропатии.

Клинико-лабораторные показатели поражения почек при системной склеродермии.

Поражение почек при ССД в большинстве случаев протекает с развитием клинической симптоматики, однако описаны случаи длительного бессимптомного течения. Субклинически ССД на ранних стадиях заболевания может сопровождаться лишь снижением СКФ. При развитии склеротических изменений в корковом слое, связанных со снижением почечного кровотока, и наличии структурных изменений в клубочках отмечают не только прогрессирующее снижение СКФ, но и изменение осадка мочи. Однако бессимптомное течение может быть и в виде мягкой АГ с умеренным нарушением функции почек, либо без повышения АД [25].

Вследствие резкого снижения почечного кровотока поражение почек принимает молниеносное течение и приводит к острому повреждению почек и/или развитию терминальной хронической почечной недостаточности, требующей заместительной почечной терапии [54]. При впервые возникшей АГ, сопровождающейся резким нарушением функции почек, прежде всего необходимо исключить СПК. Внезапное повышение АД на фоне СПК обычно характеризуется яркой симптоматикой: общая слабость, головная боль, судороги, нарушение зрения с развитием гипертонической ретинопатии, а также поражение головного мозга. Нередко развивается отек легких в связи с задержкой жидкости и перегрузкой правых отделов сердца на фоне олигоанурии [6, 19, 55].

Лабораторно обнаруживают анемию и тромбоцитопению, повышение креати-

нина и концентрации ренина в сыворотке крови. Изменения гемограммы являются результатом тяжелого гломерулярного поражения с развитием гемолиза. Общий анализ мочи обычно демонстрирует незначительную протеинурию, гематурию, цилиндрурию [6, 10, 34]. При специфических исследованиях в крови обнаруживаются высокие концентрации молекул клеточной адгезии, таких как VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule 1, молекула адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа), ICAM-1 (intercellular adhesion molecule 1, молекула межклеточной адгезии 1-го типа) и E-селектин [56, 57].

Группой экспертов из различных стран оценены потенциальные диагностические критерии и определены наиболее значимые признаки развития СПК, которые помогают клиницисту в диагностике (вставка 2) [55, 56].

Тактика ведения больных с поражением почек при системной склеродермии.

Курация больного с неотложным состоянием в виде СПК требует особого подхода, заключающегося прежде всего в снижении АД до уровня 120-130/70-80 мм рт. ст. Снижение АД необходимо производить постепенно: оптимальным вариантом является снижение систолического на 10% в сутки (в течение 72 часов до целевых значений) [1, 8, 55, 58, 59]. Препаратом выбора для купирования СПК является иАПФ короткого действия каптоприл. Использование других групп антигипертензивных препаратов в зависимости от эффективности и/или переносимости иАПФ возможно с учетом клинической ситуации. Блокаторы медленных кальциевых каналов (БКК) короткого действия рассматриваются в качестве дополнительных антигипертензивных препаратов для купирования АГ при СПК, когда иАПФ оказываются неэффективными [60, 61]. Назначение петлевых диуретиков и нитратов оправдано при СПК, сопровождающемся повышением преднагрузки на сердце и развитием острой сердечной недостаточности. При злокачественной резистентной АГ возможно назначение препаратов цен-

Вставка 2. Клинические и лабораторные признаки склеродермического почечного криза.**1. Артериальная гипертензия:**

- а) систолическое АД ≥ 140 мм рт. ст.;
- б) диастолическое АД ≥ 90 мм рт. ст. не менее 2 измерений в течение 24 ч;
- в) увеличение систолического АД более чем на 30 мм рт.ст.;
- г) увеличение диастолического АД более чем на 20 мм рт.ст.

2. Поражение почек:

- а) повышение сывороточного креатинина на 26,5 и более мкмоль/л в течение 48 часов;
- б) повышение уровня сывороточного креатинина не менее чем в 1,5 раза от исходного уровня в течение предшествующих 7 дней;
- в) объем мочи $< 0,5$ мл/кг/час в течение 6 часов;

3. Изменения крови:

- а) впервые возникшая или усугубившаяся анемия, не вызванная другими причинами;
- б) шистоциты или другие фрагменты эритроцитов в мазке крови;
- в) тромбоцитопения $\leq 100 \cdot 10^9/\text{л}$;
- г) лабораторные доказательства гемолиза (включая повышенные лактатдегидрогеназы, ретикулоцитоз и/или низкий уровень или отсутствие гаптоглобина;
- д) отрицательный прямой тест на антиглобулин;

4. Поражение органов-мишеней:

- а) гипертоническая ретинопатия (кровоизлияния, твердый и мягкий экссудат и/или отек диска зрительного нерва, не связанные с другими причинами);
- б) гипертонивная энцефалопатия;
- в) острая сердечная недостаточность;
- г) острый перикардит или перикардиальный выпот;

5. Гистологические изменения, характерные для СПК.

трального действия. Применение β -блокаторов не дало положительных результатов, что связывают с развитием вазоспазма и повыше-

нием периферического сопротивления сосудов, и, как следствие, усугублением почечного синдрома Рейно и снижением сердечного выброса — они не рекомендованы к применению [1, 8, 55, 61].

Вне зависимости от выбранной группы фармакологических препаратов, антигипертензивная терапия должна проводиться с титрованием дозы, поскольку быстрое снижение АД ассоциировано с усугублением гипоперфузии и ухудшением функционального состояния почек [1, 8, 55, 56]. Первой линией препаратов, рекомендуемых для поддержания целевого уровня АД после купирования СПК, являются иАПФ средней продолжительности и длительного действия (эналаприл, рамиприл) [6, 55, 59, 62, 63]. V.D. Steen et al. (1990) получены доказательства того, что однолетняя выживаемость больных с поражением почек на фоне ССД, принимающих иАПФ, составляет 76%, в то время как у больных без терапии — всего 15% [15]. Применение иАПФ долгое время считалось оптимальным для больных склеродермической нефропатией. Однако в настоящий момент данная группа лекарственных средств стала предметом дискуссий. Показано, что профилактическое применение иАПФ у больных с диффузной формой ССД повышает вероятность острой склеродермической нефропатии более чем в 2 раза [8, 13, 14, 25, 54]. Предполагают, что данная группа лекарственных средств маскирует впервые возникшую гипертензию, что отдаляет диагностику СПК или формирует ложное представление о нормотензивной форме поражения почек при ССД. Кроме того, некоторыми учеными высказывается мнение, что иАПФ вовсе не могут быть использованы в этой группе больных, поскольку значительно ухудшают прогноз. В качестве альтернативы предлагаются другие группы антигипертензивных препаратов — БКК, блокаторы рецепторов 1 типа ангиотензина II (БРА) [11, 25]. Таким образом, иАПФ не используются в качестве профилактической меры при ССД, но продолжают занимать основополагающее

место в лечении больных со склеродермической нефропатией. Предложение полностью отказаться от этой группы лекарственных средств не нашло отражения в существующих стратегиях лечения, и данная точка зрения подлежит проверке.

Согласно последним экспертным решениям, второй линией лечения поражения почек при ССД являются дигидропиридиновые БКК, чаще всего нифедипин. Эта группа лекарственных средств используется для коррекции вазоспазма, встречающегося более чем в 90% случаев у больных ССД, в том числе с почечным синдромом Рейно [39, 60, 62].

В связи с тем, что применение БРА имеет ряд ограничений, эта фармакологическая группа определена как третья линия терапии. Получены данные, что БРА не способны эффективно контролировать поражение почек при ССД и могут приводить к исходам в виде тяжелой почечной недостаточности [62, 63].

Дополнительные группы лекарственных средств при склеродермической нефропатии. В качестве новой группы препаратов рассматривают антагонисты рецепторов эндотелина (АРЭ) (бозентан, амбризентан и др.), которые нашли применение при склеродермической нефропатии. Чрезмерно высокая экспрессия эндотелина в ткани почек при ССД позволяет использовать данную фармакологическую группу для уменьшения почечного повреждения [64]. Применение комбинации бозентана и иАПФ в течение 6 недель продемонстрировало улучшение функции почек и снижение потребности в заместительной почечной терапии у больных со склеродермической нефропатией [49]. Статистически значимое улучшение функции почек при склеродермической нефропатии отмечено через 52 недели на фоне применения зиботентана по сравнению с группой, получавшей плацебо [65]. Особенность данной группы лекарственных средств состоит в том, что эффективность их действия достигается только на пике экспрессии эндотелина в ткани почек, что соответствует первому месяцу от начала

развития СПК. Это означает необходимость тщательного отбора больных, у которых имеются показания к назначению АРЭ, поскольку в качестве побочных эффектов данной фармакологической группы выделяют задержку жидкости и системную гипотензию, что ведет к усилению гипоперфузии поврежденных почек [64, 66]. В настоящее время АРЭ рассматриваются в качестве потенциальной фармакотерапии при поражении почек на фоне ССД.

В связи с участием в патогенезе СПК системы комплемента предложено использовать человеческие моноклональные антитела, связывающие C5 компонент, таким образом препятствуя дальнейшему лизису и повреждению эндотелия почечных сосудов. Препарат экулизумаб в сочетании с иАПФ способствует восстановлению функции почек, уменьшению выраженности микроангиопатической гемолитической анемии и тромбоцитопении [52]. Однако применение этой группы моноклональных антител ограничено высоким риском инфекционных осложнений, особенно вызванных *Neisseria*, в частности менингококковой инфекции, и крайне высокой стоимостью курса лечения [67].

Результаты исследований в отношении заместительной почечной терапии неоднозначны. По данным различных исследовательских центров проведение сеансов гемодиализа требуется от 40% до 81% больных со склеродермической нефропатией, однако упоминается и то, что необходимость в заместительной почечной терапии может быть временной. Через 1 год от начала терапии почти 2/3 больных не требуют продолжения гемодиализа [68]. У больных с терминальной стадией почечной недостаточности, получающих заместительную почечную терапию, отмечается относительно благоприятный прогноз по сравнению с данными начала 2000-х: в настоящее время выживаемость составляет 75%, 55% и 32% через 1, 3 и 5 лет, соответственно [68, 69].

Радикальным методом решения проблемы терминальной стадии почечной недо-

статочности является трансплантация почки. Применение этого метода лечения дает положительные результаты: 100% выживаемость через год после трансплантации, через 3 года — 90,3%, через 5 лет в живых остается более 80% больных [69]. Зачастую летальность у лиц с пересадкой почек связана с прогрессированием ССД в других органах. Однако отмечены случаи рецидива склеродермической нефропатии (около 5%), наиболее часто ассоциированные со злокачественным течением ССД до трансплантации [70, 71]. Пересадка почек ограничивается преодолением реакции отторжения трансплантата с помощью комбинации иммуносупрессивных препаратов и временем ожидания донорского органа, которое в среднем составляет от 5 до 153 месяцев (в среднем 45 месяцев) с момента начала заместительной почечной терапии и около 25 месяцев с момента внесения реципиента в лист ожидания [17, 70].

Заключение. До сих пор многие проблемы острой склеродермической нефропатии остаются нерешенными, несмотря на длительный период изучения, значительный прогресс в понимании патогенеза этой патологии и разработку новых подходов к курации больных. Статистические данные крайне разнятся от одного мета-анализа к другому. Тем не менее, по сравнению с XX веком, когда такой диагноз являлся трагическим (более 85% летальности), достигнуто значительное

снижение летальности, во многом благодаря началу «эры иАПФ». В то же время этиология и патогенез склеродермической нефропатии остаются до конца не изученными. Определение наиболее значимых предрасполагающих факторов, необходимых для выявления групп высокого риска и ранней диагностики поражения почек, на данный момент являются предметом дискуссий. Некоторое согласие достигнуто в отношении таких факторов риска, как женский пол, наличие anti-RNAP III, АГ в анамнезе и предшествующий прием глюкокортикостероидов. Несмотря на то, что методы лечения склеродермической нефропатии давно определены и активно применяются на практике (иАПФ, БКК, БРА), летальность, потребность в заместительной почечной терапии и трансплантации почек в этой группе больных до сих пор высокие. Кроме того, появляются новые результаты исследований, которые противоположны устоявшимся стратегиям. Таким образом, интерес к проблеме склеродермической нефропатии не угасает, что выражается в активном участии ученых различных областей в решении проблем, связанных с поражением почек при системной склеродермии.

Заявление о конфликте интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

1. *Российские клинические рекомендации. Ревматология.* Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, **2017**, 464 с. [*Rossiiskie klinicheskie rekomendacii. Revmatologija.* Ed. E.L. Nasonov. Moscow: GEOTAR-Media, **2017**, 464 p. (in Russ)]
2. Pope JE, Johnson SR. *New Classification Criteria for Systemic Sclerosis (Scleroderma).* *Rheum Dis Clin North Am.* **2015**;41(3):383-398. DOI: 10.1016/j.rdc.2015.04.003.
3. Moinzadeh P, Kuhr K, Siebert E, et al. *Scleroderma renal crisis (SRC): risk factors for an increasingly rare organ complication.* *J Rheumatol.* **2020**;47(2):241-248. DOI: 10.3899/jrheum.180582
4. Minier T, Guiducci S, Bellando-Randone S, et al. *Preliminary analysis of the very early diagnosis of systemic sclerosis (VEDOSS) EUSTAR multicentre study: evidence for puffy fingers as a pivotal sign for suspicion of systemic sclerosis.* *Ann Rheum Dis.* **2014**;73(12):2087-2093. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203716.

5. Trostle DC, Bedetti CD, Steen VD, et al. *Renal vascular histology and morphometry in systemic sclerosis. A case-control autopsy study.* Arthritis Rheum. **1988**;31(3):393-400. DOI: 10.1002/art.1780310311.
6. Woodworth TG, Suliman YA, Li W, et al. *Scleroderma renal crisis and renal involvement in systemic sclerosis.* Nat Rev Nephrol. **2016**;12(11):678-691. DOI: 10.1038/nrneph.2016.124
7. Turk M, Pope JE. *The frequency of scleroderma renal crisis over time: a meta-analysis.* J Rheumatol. **2016**;43(7):1350-1355. DOI: 10.3899/jrheum.151353
8. Nagaraja V. *Management of scleroderma renal crisis.* Curr. Opin. Rheumatol. **2019**;31(3):223-230. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000604
9. Xu D, He J, Li T, et al. *Frequency of renal crisis in patients with systemic sclerosis: new data from a Chinese cohort and a systemic review with meta-analysis.* Ann Rheum Dis. **2021**;80(1):1440. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-eular.3456
10. Khadra Y, Walker J, Hakendorf P, et al. *Scleroderma renal crisis: observations from the South Australian Scleroderma Register.* Internal Medicine Journal. **2021**;51(2):235-242. DOI: 10.1111/imj.14772
11. Steer VD, Medsger TA Jr. *Case-control study of corticosteroids and other drugs that either precipitate or protect from the development of scleroderma renal crisis.* Arthritis Rheum. **1998**;41(9): 1613-1619. DOI: 10.1002/1529-0131(199809)41:9<1613::AID-ART11>3.0.CO;2-O
12. Bütikofer L, Varisco PA, Distler O, et al. *ACE inhibitors in Ssc patients display a risk factor for scleroderma renal crisis — a EUSTAR analysis.* Arthritis Res Ther. **2020**;22(1):59. DOI: 10.1186/s13075-020-2141-2.
13. Penn H, Howie AJ, Kingdon EJ, et al. *Scleroderma renal crisis: patient characteristics and long-term outcomes.* QJM. **2007**;100(8):485-494. DOI: 10.1093/qjmed/hcm052
14. Teixeira L, Mouthon L, Mahr A, et al. *Mortality and risk factors of scleroderma renal crisis: a French retrospective study of 50 patients.* Ann Rheum Dis. **2008**;67(1):110-116. DOI: 10.1136/ard.2006.066985
15. Steen VD, Costantino JP, Shapiro AP, et al. *Outcome of renal crisis in systemic sclerosis: relation to availability of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors.* Ann Intern Med. **1990**;113(5):352-357. DOI: 10.7326/0003-4819-113-5-352
16. Kim H, Lefebvre D, Hoa S, et al. *Mortality and morbidity in scleroderma renal crisis: A systematic literature review.* J Scleroderma Relat Disord. **2021**;6(1):21-36. DOI: 10.1177/2397198320920422
17. LeRoy EC, Fleischmann RM. *The management of renal scleroderma: experience with dialysis, nephrectomy and transplantation.* Am J Med. **1978**;64(6): 974-978. DOI: 10.1016/0002-9343(78)90452-7
18. Steen VD, Medsger TA. *Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002.* Ann Rheum Dis. **2007**;66(7):940-944. DOI: 10.1136/ard.2006.066068
19. Pasha F, Abazari S, Bikarannejad P, et al. *Systemic Sclerosis with Focus on Scleroderma Renal Crisis.* Iran J Kidney Dis. **2019**;13(3): 207-210.
20. Nguyen B, Mayes MD, Arnett FC, et al. *HLA-DRB1*0407 and *1304 are risk factors for scleroderma renal crisis.* Arthritis Rheum. **2011**;63(2):530-534. DOI: 10.1002/art.30111
21. Shanmugam VK, Steen VD. *Renal disease in scleroderma: an update on evaluation, risk stratification, pathogenesis and management.* Curr Opin Rheumatol. **2012**;24(6):669-676. DOI: 10.1097/BOR.0b013e3283588dcf
22. Matzaraki V, Kumar V, Wijmenga C, et al. *The MHC locus and genetic susceptibility to autoimmune and infectious diseases.* Genome Biol. **2017**;18(1):76. DOI: 10.1186/s13059-017-1207-1
23. Stern EP, Guerra SG, Chinque H, et al. *Analysis of anti-RNA polymerase III antibody-positive systemic sclerosis suggests altered GPATCH2L and CTNND2 expression in scleroderma renal crisis.* J Rheumatol. **2020**;47(11):1668-1677. DOI: 10.3899/jrheum.190945
24. Marinaki S, Skalioti C, Lionaki S, et al. *Immune Complex Small-Vessel Vasculitis with Kidney Involvement. Vasculitis In Practice: An Update on Special Situations — Clinical and Therapeutic Considerations.* **2018**;31. DOI: 10.5772/intechopen.69793

25. Adler S, Varisco P, Distler O, et al. *Ace-inhibitors in arterial hypertension in SSc patients display a risk factor for scleroderma renal crisis — a EUSTAR analysis*. Ann Rheum Dis. **2018**;77:1110. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-eular.2384
26. Steen VD. *Kidney involvement in systemic sclerosis*. Presse Med. **2014**;43(10 Pt. 2):e305-314. DOI: 10.1016/j.lpm.2014.02.031
27. Kubota K, Ueno T, Mise K, et al. *ANCA-associated vasculitis in a patient with systemic sclerosis and Sjögren's syndrome: a case report*. Case Rep Nephrol Dial. **2015**;5(2):113-117. DOI: 10.1159/000381946
28. Arandia NI, Simeón-Aznar CP, Del Castillo AG, et al. *Influence of antibody profile in clinical features and prognosis in a cohort of Spanish patients with systemic sclerosis*. Clin Exp Rheumatol. **2017**;35 Suppl 106(4):98-105.
29. Motegi SI, Toki S, Yamada K, et al. *Demographic and clinical features of systemic sclerosis patients with anti-RNA polymerase III antibodies*. J Dermatol. **2015**;42(2):189-192. DOI: 10.1111/1346-8138.12722
30. Gordon SM, Stitt RS, Nee R, et al. *Risk factors for future scleroderma renal crisis at systemic sclerosis diagnosis*. J Rheumatol. **2019**;46(1):85-92. DOI: 10.3899/jrheum.171186
31. Ананьева Л.П., Александрова Е.Н. *Аутоантитела при системной склеродермии: спектр, клинические ассоциации и прогностическое значение* // Научно-практическая ревматология. **2016**. Т. 54. № 1. С. 86-99. DOI: 10.14412/1995-4484-2016-86-99. [Ananyeva LP, Aleksandrova EN. *Autoantibodies in systemic sclerosis: spectrum, clinical associations, and prognostic value*. Rheumatology Science and Practice. **2016**;54(1):86-99. (In Russ). DOI: 10.14412/1995-4484-2016-86-99].
32. Shanmugam VK, Steen VD. *Renal manifestations in scleroderma: evidence for subclinical renal disease as a marker of vasculopathy*. Int J Rheumatol. **2010**;2010:538589. DOI: 10.1155/2010/538589
33. Fransen J, Popa-Diaconu D, Hesselstrand R, et al. *Clinical prediction of 5-year survival in systemic sclerosis: validation of a simple prognostic model in EUSTAR centres*. Ann Rheum Dis. **2011**;70(10): 1788-1792. DOI: 10.1136/ard.2010.144360
34. Wangkaew S, Lertthanaphok S, Puntana S, et al. *Risk factors and outcome of Thai patients with scleroderma renal crisis: a disease duration-matched case-control study*. Int J Rheum Dis. **2017**;20(10):1562-1571. DOI: 10.1111/1756-185X.13145
35. Moinzadeh P, Riemekaste G, Siegert E, et al. *Vasoactive therapy in systemic sclerosis: real-life therapeutic practice in more than 3000 patients*. J Rheumatol. **2016**;43(1):66-74. DOI: 10.3899/jrheum.150382
36. Zhou J, Hou Y, Wang Q, et al. *Clinical features and long-term outcomes of Chinese patients with scleroderma renal crisis*. Int J Rheum Dis. **2020**;23(9):1194-1200. DOI: 10.1111/1756-185X.13905
37. Denton CP, Khanna D. *Systemic sclerosis*. Lancet. **2017**;390(10103):1685-1699. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30933-9
38. Iudici M, Fasano S, Iacono D, et al. *Prevalence and factors associated with glucocorticoids (GC) use in systemic sclerosis (SSc): a systematic review and meta-analysis of cohort studies and registries*. Clin Rheumatol. **2014**;33(2):153-164. DOI: 10.1007/s10067-013-2422-0
39. Fernández-Codina A, Walker KM, Pope JE, et al. *Treatment algorithms for systemic sclerosis according to experts*. Arthritis Rheumatol. **2018**;70(11):1820-1828. DOI: 10.1002/art.40560
40. Hachulla E, Agard C, Allanore Y, et al. *French recommendations for the management of systemic sclerosis*. Orphanet J Rare Dis. **2021**;16(Suppl.2):322. DOI:10.1186/s13023-021-01844-y
41. Гордеев А.В., Захарова А.Ю., Мутovina З.Ю., и др. *Современные представления о гетерогенности поражений почек у больных склеродермией* // Научно-практическая ревматология. **2015**. Т. 53. № 4. С. 343-445. DOI: 10.14412/1995-4484-2015-343-445. [Gordeev AV, Zakharova AYu, Mutovina ZYu, et al. *Current views on the heterogeneity of renal involvements in patients with systemic sclerosis*. Rheumatology Science and Practice. **2015**;53(4):343-445. (In Russ). DOI: 10.14412/1995-4484-2015-343-445]

42. Denton CP, Lapadula G, Mouthon L, et al. *Renal complications and scleroderma renal crisis*. Rheumatology (Oxford). **2009**;48 (Suppl. 3):iii32-35. DOI: 10.1093/rheumatology/ken483
43. Walker JG, Ahern MJ, Smith MD, et al. *Scleroderma renal crisis: poor outcome despite aggressive antihypertensive treatment*. Intern Med J. **2003**;33(5-6):216-220. DOI: 10.1046/j.1445-5994.2003.00358.x.
44. Moinzadeh P, Riemekasten G, Fierlbeck G, et al. *New Data on Renal Crisis and Predictive Markers from More Than 3000 Patients*. Annals of the Rheumatic Diseases. **2015**;74(Suppl 2):819. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.4669
45. Gu YS, Kong J, Cheema GS, et al. *The immunobiology of systemic sclerosis*. Semin Arthritis Rheum. **2008**;38(2):132-160. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2007.10.010
46. Mihai C, Tervaert JWC. *Anti-endothelial cell antibodies in systemic sclerosis*. Ann Rheum Dis. **2010**; 69(2):319-324. DOI: 10.1136/ard.2008.102400
47. Raina R, Chauvin A, Chakraborty R, et al. *The role of endothelin and endothelin antagonists in chronic kidney disease*. Kidney Dis (Basel). **2020**;6(1):22-34. DOI: 10.1159/000504623
48. Сняченко О.В., Егудина Е.Д., Микуктс В.Я., и др. *Ангиопатия при системной склеродермии // Український ревматологічний журнал*. **2020**. Т. 67. № 1. С. 5-11. [Sinyachenko OV, Egudina ED, Mikuksts VYa, et al. *Angiopathy in systemic sclerosis*. Ukrainian Journal of Rheumatology. **2020**;67(1): 5-11 (in Russ)].
49. Penn H, Quillinan N, Khan K, et al. *Targeting the endothelin axis in scleroderma renal crisis: rationale and feasibility*. QJM. **2013**;106(9):839-848. DOI: 10.1093/qjmed/hct111
50. Hudson M, Walker JG, Fritzler M, et al. *Hypocomplementemia in systemic sclerosis—clinical and serological correlations*. J Rheumatol. **2007**;34(11):2218-2223.
51. Okrój M, Johansson M, Saxne T, et al. *Analysis of complement biomarkers in systemic sclerosis indicates a distinct pattern in scleroderma renal crisis*. Arthritis Res Ther. **2016**; 18(1):267. DOI: 10.1186/s13075-016-1168-x
52. Devresse A, Aydin S, Le Quintrec M, et al. *Complement activation and effect of eculizumab in scleroderma renal crisis*. Medicine (Baltimore). **2016**;95(30):e4459. DOI: 10.1097/MD.0000000000004459
53. Zuckerman JE, Chang A. *Complement and renal thrombotic microangiopathy associated with hypertension and scleroderma*. Adv Chronic Kidney Dis. **2020**; 27(2):149-154. DOI: 10.1053/j.ackd.2019.11.002
54. Hudson M, Baron M, Tatibouet S, et al. *Exposure to ACE inhibitors prior to the onset of scleroderma renal crisis — results from the International Scleroderma Renal Crisis Survey*. Semin Arthritis Rheum. **2014**;43(5):666-672. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2013.09.008
55. Ананьева Л.П. *Лечение системной склеродермии с учетом национальных рекомендаций и рекомендаций Европейской лиги по борьбе с ревматизмом (EULAR) // Фарматека*. **2014**. № 10(283). С. 79-86 [Anan'eva LP. *Lechenie sistemnoj sklerodermii s uchetom nacional'nyh rekomendacij i rekomendacij Evropejskoj ligi po bor'be s revmatizmom (EULAR)*. Farmateka. **2014**;(10):79-86. (in Russ)].
56. Butler EA, Baron M, Fogo AB, et al. *Scleroderma Clinical Trials Consortium Scleroderma Renal Crisis Working Group. Generation of a Core Set of Items to Develop Classification Criteria for Scleroderma Renal Crisis Using Consensus Methodology*. Arthritis Rheumatol. **2019**;71(6):964-971. DOI: 10.1002/art.40809
57. Hasegawa M. *Biomarkers in systemic sclerosis: Their potential to predict clinical courses*. J Dermatol. **2016**;43(1):29-38. DOI: 10.1111/1346-8138.13156.
58. Lynch BM, Stern EP, Ong V, et al. *UK Scleroderma Study Group (UKSSG) guidelines on the diagnosis and management of scleroderma renal crisis*. Clin Exp Rheumatol. **2016**;34 Suppl 100(5):106-109.
59. Суцук Е.А., Колесникова И.Ю., Ивахненко И.В., и др. *Неотложные состояния у пациентов с системными ревматическими заболеваниями: особенности лечения в современных условиях // Лекарственный вестник*. **2020**. № 4. С. 40-54. [Sushhuk EA, Kolesnikova IYu, Ivahnenko IV, et al. *Neotlozhnye sostojanija u pacientov s sistemnymi revmaticheskimi zabojevanijami: osobennosti lechenija v sovremennyh uslovijah*. Lekarstvennyj vestnik. **2020**;(4):40-54. (in Russ)].

60. Montanelli G, Beretta L, Santaniello A, Scorza R. *Effect of dihydropyridine calcium channel blockers and glucocorticoids on the prevention and development of scleroderma renal crisis in an Italian case series*. Clin Exp Rheumatol. **2013**;31(2 Suppl 76):135-139.
61. Zanatta E, Polito P, Favaro M, et al. *Therapy of scleroderma renal crisis: state of the art*. Autoimmun Rev. **2018**;17(9): 882-889. DOI: 10.1016/j.autrev.2018.03.012
62. Mann, JFE, Schmieder RE, McQueen M, et al. *Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial*. Lancet. **2008**;372(9638):547-553. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61236-2
63. Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, et al. *Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis*. Ann Rheum Dis. **2017**;76(8):1327-1339. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209909
64. Mouthon L, Mehrenberger M, Teixeira L, et al. *Endothelin-1 expression in scleroderma renal crisis*. Hum Pathol. **2011**;42(1):95-102. DOI: 10.1016/j.humpath.2010.05.018
65. Stern E, Host L, Escott K, et al. *Evaluation of the Highly Selective Endothelin A Receptor Antagonist Zibotentan in Systemic Sclerosis Associated Chronic Kidney Disease [abstract]*. Arthritis Rheumatol. **2019**;71(suppl 10). <https://acrabstracts.org/abstract/evaluation-of-the-highly-selective-endothelin-a-receptor-antagonist-zibotentan-in-systemic-sclerosis-associated-chronic-kidney-disease>.
66. Kohan DE, Barton M. *Endothelin and endothelin antagonists in chronic kidney disease*. Kidney Int. **2014**;86(5):896-904. DOI: 10.1038/ki.2014.143
67. Benamu E, Montoya JG. *Infections associated with the use of eculizumab: Recommendations for prevention and prophylaxis*. Curr Opin Infect Dis. **2016**;29(4): 319-329. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000279
68. Bertrand D, Dehay J, Ott J, et al. *Kidney transplantation in patients with systemic sclerosis: a nationwide multicentre study*. Transpl Int. **2017**;30(3):256-265. DOI: 10.1111/tri.12923
69. Sobanski V, Dauchet L, Lefèvre G, et al. *Prevalence of anti-RNA polymerase III antibodies in systemic sclerosis: new data from a French cohort and a systematic review and meta-analysis*. Arthritis Rheumatol. **2014**;66(2):407-417. DOI: 10.1002/art.38219
70. Bose N, Chiesa-Vottero A, Chatterjee S. *Scleroderma renal crisis*. Semin Arthritis Rheum. **2015**;44(6):687-694. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2014.12.001
71. Ghossein C, Varga J, Fenves AZ. *Recent Developments in the Classification, Evaluation, Pathophysiology, and Management of Scleroderma Renal Crisis*. Curr Rheumatol Rep. **2016**;18(1):5. DOI: 10.1007/s11926-015-0551-y

Поступила в редакцию: 29.08.2021

После доработки: 18.10.2021

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

О. Н. Василькова ¹, Т. В. Мохорт ², И. Г. Савастеева ³,
И. Ю. Пчелин ⁴, Ю. И. Ярец ³, Л. Е. Коротаева ³

¹ Гомельский государственный медицинский университет

Беларусь, 246000 г. Гомель, ул. Ланге, 5

² Белорусский государственный медицинский университет

Беларусь, 220116 г. Минск, пр. Дзержинского, 83

³ Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека

Беларусь, 246000 г. Гомель, ул. Ильича, 290

⁴ Санкт-Петербургский государственный университет

Россия, 199034 г. Санкт-Петербург, Университетская наб., 7-9

✉ Василькова Ольга Николаевна — olga.n.vasilkova@gmail.com

Введение. Ассоциация сахарного диабета (СД) и хронической сердечной недостаточности (ХСН) обусловлена общими патофизиологическими процессами, определяющими прогноз течения и прогрессирование обоих заболеваний. В связи с чем, нами были изучены факторы прогрессирования ХСН и предложена математическая модель для оценки прогнозирования риска развития ХСН, которая может быть применена в реальной клинической практике.

Пациенты и методы. Обследованы 316 пациентов с СД 2 типа. Медиана возраста составила 68 (63; 74) лет. Всем пациентам определяли уровни цистатина С, гомоцистеина, интерлейкина-6, соотношение альбумин/креатинин. Для оценки эффективности данной модели был проведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов с СД 2 типа («тестовая выборка»). Дискриминантная мощность (ROC) модели на новых случаях ХСН составила 0,91 (0,87;1,00), что свидетельствует о высокой прогностической способности данного метода.

Результаты. Построена модель, позволяющая прогнозировать вероятность развития ХСН у пациентов с СД 2 типа (чувствительность 76,2%, специфичность 73,3%).

Заключение. Применение регрессионного уравнения позволит более точно прогнозировать вероятность развития ХСН у пациентов с СД 2 типа и в будущем выбирать оптимальную тактику ведения таких пациентов.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, прогноз, хроническая сердечная недостаточность.

Для цитирования: Василькова О.Н., Мохорт Т.В., Савастеева И.Г., Пчелин И.Ю., Ярец Ю.И., Коротаева Л.Е. *Прогнозирование риска хронической сердечной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа // Juvenis scientia. 2021. Том 7. № 5. С. 19-27. DOI: 10.32415/jscientia_2021_7_5_19-27.*

RISK PREDICTION OF CHRONIC HEART FAILURE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES

V. M. Vasilkova ¹, T. V. Mokhort ², I. G. Savasteeva ³,
I. Yu. Pchelin ⁴, Yu. I. Yarets ³, L. E. Korotaeva ³

¹Gomel State Medical University

5 Lange St., 246000 Gomel, Belarus

²Belarusian State Medical University

83 Dzerzhinski Ave., 220116 Minsk, Belarus

³The Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology

290 Ilycha St., 246000 Gomel, Belarus

⁴Saint Petersburg State University

7-9, Universitetskaya Emb., 199034 Saint Petersburg, Russia

✉ Vasilkova Volha – olga.n.vasilkova@gmail.com

Introduction. Diabetes mellitus and chronic heart failure (CHF) occur concomitantly, and each disease independently increases the risk for the other. In this connection, we studied the factors associated with CHF progression and proposed a mathematical model for assessing the prediction of the risk of CHF development, which can be applied in real clinical practice.

Patients and methods. A total of 316 patients with DT2 were examined. The median age was 68 (63; 74) years. The levels of cystatin C, homocysteine, interleukin-6, and albumin/creatinine ratio were assessed in all patients with DT2. To evaluate the efficacy of this model, a retrospective analysis of patients' medical records was carried out ("test sample"). The discriminant power (ROC) of the model in new cases of CHF was 0.91 (0.87; 1.00). Thus, it indicates a high predictive power of this method.

Results. A model has been built to predict the likelihood of developing CHF in patients with DT2 (sensitivity 76.2%, specificity 73.3%).

Conclusions. This model will allow for accurate prediction of the likelihood of developing CHF in patients with DT2. Further studies are needed to use it for choosing the optimal tactics for managing these patients.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, prognosis, chronic heart failure.

For citation: Vasilkova VM, Mokhort TV, Savasteeva IG, Pchelin IYu, Yarets Yul, Korotaeva LE. *Risk prediction of chronic heart failure in patients with type 2 diabetes*. *Juvenis scientia*. 2021;7(5):19-27. DOI: 10.32415/jscientia_2021_7_5_19-27.

Актуальность изучения хронической сердечной недостаточности (ХСН) у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа обусловлена широкой распространенностью этих заболеваний. СД 2 типа рассматривают как независимый фактор риска ХСН, что было продемонстрировано еще во Фремингемском исследовании, где риск развития ХСН в возрастной группе 45-74 лет при СД оказался выше, по сравнению с общей популяцией [1]. Согласно эпидемиологическим данным, риск развития сердечной недостаточности у пациентов с СД в 2,5 раза выше, чем в общей популяции [2, 3].

Ассоциация СД с ХСН не случайна и обусловлена взаимоотношающимися мультисистемными нарушениями. Основу взаимосвязей между СД с ХСН составляют такие общие патофизиологические процессы, как нейрогуморальная активация, эндотелиальная дисфункция и оксидативный стресс. Как при ХСН, так и при СД сердце, печень и почки являются главными органами-мишенями поражения, определяющими прогноз течения и прогрессирование обоих заболеваний. Присутствие специфических метаболических нарушений, присущих СД (гипергликемии, инсулинорезистентности, дисрегуляции липидного метаболизма, повышения уровня циркулирующих свободных жирных кислот, а также выраженных нарушений микроциркуляторного русла), способствует быстрому и необратимому прогрессированию поражения органов-мишеней.

Продemonстрировано, что ишемическая болезнь сердца (ИБС) при СД 2 типа развивается в более молодом возрасте, с одинаковой частотой у мужчин и у женщин, и сопряжена с трудностями в диагностике, поскольку сочетание данных заболеваний приводит к более частому бессимптомному течению ИБС, вплоть до развития безболевого инфаркта миокарда [4]. Пациенты с СД 2 типа имеют более тяжелое течение ИБС, чаще страдают трехсосудистым коронарным поражением, нередко с вовлечением дистальных сегментов арте-

рий [5]. Кроме того, для них характерен высокий риск внезапной смерти и высокая частота развития осложнений (кардиогенного шока, ХСН, нарушений сердечного ритма).

Высокая частота коронарной смерти среди пациентов с СД обусловлена, прежде всего, объективными трудностями ранней диагностики ИБС. Классические признаки стенокардии зачастую появляются у пациентов с СД уже при наличии выраженного поражения коронарной системы. Диабетическая автономная нейропатия и ранняя десимпатизация миокарда приводят к высокой распространенности (30-48%) безболевых и атипичных вариантов течения ИБС при СД [6, 7].

Существуют и объективные трудности в диагностике ИБС с помощью электрокардиографии (ЭКГ). Снижение возможностей выявления ишемии миокарда с помощью ЭКГ у пациентов с СД можно объяснить нарушением формирования трансмембранного потенциала действия. Предполагается, что сдвиги углеводного обмена приводят к изменению мембранных транспортных потоков электролитов, формирующих потенциал действия. Кроме того, сахароснижающие препараты из группы производных сульфонилмочевины, воздействуя на калиевые каналы миоцитов, также влияют на процесс формирования трансмембранного потенциала действия [8].

На сегодняшний день эпидемиологические данные указывают на преобладание среди пациентов с СД 2 типа сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (ХСН-сФВ) [9, 10], а стратификация риска в данной группе остается актуальной и малоизученной проблемой [11, 12, 13]. Сочетание СД 2 типа и ХСН является распространенным синдромом, характеризующимся повышенным риском таких клинически значимых событий, как потребность в госпитализации и кардиоваскулярная смерть. От четверти до трети всех пациентов, включаемых в клинические исследования, в которых тестируются вмешательства при сердечной недостаточности, имеют СД 2 типа. Потенциал в улучшении

прогноза у пациентов с сочетанием СД 2 типа и ХСН лежит как в области развития технологий прогнозирования и управления ХСН, так и в применении сахароснижающих средств с благоприятным профилем кардиоваскулярной безопасности. В связи с этим нами были изучены факторы прогрессирования ХСН и предложена математическая модель для оценки прогнозирования риска развития ХСН, которая может быть применена в реальной клинической практике.

Цель исследования — разработать модель прогнозирования риска развития ХСН у пациентов с СД 2 типа.

Пациенты с методами. Для решения поставленной цели на базе эндокринологического отделения «Республиканского научно-практического центра радиационной медицины и экологии человека» (г. Гомель, Республика Беларусь) было обследовано 316 пациентов с СД 2 типа. Медиана возраста составила 68 (63; 74) лет.

Лабораторное исследование включало оценку уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) и липидного спектра крови (общий холестерин, триглицериды).

Определение цистатина С в сыворотке крови проводилось на автоматическом биохимическом анализаторе «Architect c8000» («ABBOTT», США) с использованием стандартного набора (референсные значения: 0,40-0,99 мг/л). Содержание сывороточного уровня С-реактивного белка (СРБ) определялось методом иммунотурбидиметрии на биохимическом анализаторе «Architect c8000» («ABBOTT», США) наборами BioSystems S.A., Барселона, Испания), референсные значения для взрослых: 0-5 мг/л. Определение уровня гомоцистеина проводили методом иммуноферментного твердофазного анализа (ELISA) с использованием набора реактивов «Axis-Shield Diagnostics Limited» (Англия). За нормальный уровень гомоцистеина принимали значения у женщин от 5 до 12 мкмоль/л, у мужчин — от 5 до 15 мкмоль/л натошак. Экскрецию альбумина с мочой, соотношение альбумин/креатинин

(А/К) определяли в утренней порции мочи иммунотурбидиметрическим методом с использованием стандартного набора на автоматическом анализаторе Beckman Coulter по методике производителя. Интерлейкин-6 (ИЛ-6) определяли на автоматическом лабораторном анализаторе Cobas 6000 для иммунологических и фотометрических тестов Roche Diagnostics (Германия) с использованием оригинальных тест-систем, референсные значения: до 7 нг/мл.

Для анализа полученных результатов использовался пакет прикладных программ SPSS 22.0. Оценка нормальности распределения признаков проводилась с использованием критерия Шапиро-Уилка. Принимая во внимание, что числовые значения отличались от нормального распределения, были использованы методы непараметрической статистики. Данные представлены в формате Me ($q^1; q^3$). Отбор предикторов проведен методом двойного логарифмирования. Балльная шкала была получена методом категориальной регрессии с последующим определением критических точек отсечения методом ROC-анализа. Относительные риски развития были рассчитаны в статистической среде WinPeri.

Результаты. Исходя из критериев диагностики ХСН с сохраненной фракцией выброса (анамнез заболевания (ИБС, артериальная гипертензия, хроническая болезнь почек), фракция выброса левого желудочка $\geq 50\%$, повышенные уровни натрийуретических пептидов, гипертрофия левого желудочка по данным эхокардиографии) мы разделили пациентов на 2 группы: с ХСН-сФВ (ХСН=1) и без ХСН (ХСН=0).

Результаты клинико-лабораторного обследования представлены в таблице 1.

Пациенты были сопоставимы по возрасту, массе тела, уровню HbA1c и общему холестерину. Уровни цистатина С, С-реактивного белка, гомоцистеина, ИЛ-6, А/К и триглицеридов были значимо выше у пациентов с ХСН.

Корреляционный анализ выявил значимую положительную связь между уровнями циста-

Таблица 1

Результаты клинико-лабораторного обследования пациентов с СД 2 типа

Показатель	ХСН=0			ХСН=1			Тест Манна-Уитни	
	Me	Квартиль		Me	Квартиль		Z	p
		1	3		1	3		
Возраст, лет	64	60	70	68	63	74	-4,03	0,06
Масса тела, кг	87	71	96	80	72	92,00	-6,17	0,29
ИМТ, кг/м ²	30,63	26,03	35,16	30,29	25,28	35,00	-6,21	0,18
Цистатин С, мг/л	0,87	0,78	0,98	2,32	2,09	3,23	-10,74	<0,0001
С-реактивный белок, мг/л	2,80	2,40	4,80	6,20	3,20	9,30	-6,77	<0,0001
Гомоцистеин, мкмоль/л	9,20	7,35	22,25	22,50	9,50	25,60	-6,97	<0,0001
Интерлейкин-6, мг/мл	2,70	2,50	2,94	4,20	2,70	20,90	-7,49	<0,0001
А/К, мг/ммоль	3,13	2,53	7,60	22,70	5,20	28,70	-7,49	<0,0001
HbA1C, %	8,55	7,60	9,50	8,50	7,40	9,30	-4,44	0,19
Общий холестерин, ммоль/л	5,10	4,50	5,90	5,29	4,60	6,20	-4,31	0,07
Триглицериды, ммоль/л	1,40	1,02	2,14	1,85	1,40	2,48	-6,19	<0,05

тина С и гомоцистеином ($r_s=0,46$; $p<0,05$), С-реактивным белком ($r_s=0,48$; $p<0,05$), интерлейкином-6 ($r_s=0,48$; $p<0,05$) с А/К ($r_s=0,49$; $p<0,05$). Уровень гомоцистеина положительно коррелировал с уровнем интерлейкина-6 ($r_s=0,37$; $p<0,05$) с А/К ($r_s=0,26$; $p<0,05$).

Возраст пациента значимо увеличивал ($b=0,58$) риск развития ХСН: $\text{Exp}(b)=1,06$ ($1,04\div 1,09$); $p<0,01$. Критической точкой отсечения возраста определен показатель 61 год (чувствительность и специфичность составили 0,80 и 0,68 соответственно). В возрасте старше 61 года относительный риск (ОР) ХСН составил 1,80 (95%ДИ=1,08÷3,01), $p<0,05$.

Риск развития ХСН также зависел от длительности СД 2 типа ($b=0,54$): $\text{Exp}(b)=1,06$ ($1,03\div 1,08$); $p<0,01$. Критической точкой отсечения стажа заболевания определен показатель 6 лет (чувствительность и специфичность составили 0,80 с 0,62 соответственно). Изменения ОР ХСН не были статистически значимыми.

С ростом цистатина С риск развития ХСН значимо повышался ($b=1,60$): $\text{Exp}(b)=4,93$

($3,51\div 6,93$); $p<0,0001$. Критической точкой отсечения цистатина С определен показатель 0,80 мг/л (чувствительность и специфичность составили 0,94 и 0,68 соответственно). При уровне цистатина С выше 0,80 мг/л ОР ХСН составил 7,35 (95%ДИ=3,50÷15,41), $p<0,0001$.

Рост С-реактивного белка ($b=0,07$) значимо увеличивал риск развития ХСН: $\text{Exp}(b)=1,08$ ($1,04\div 1,12$); $p<0,01$. Критической точкой отсечения С-реактивного белка определен показатель на уровне 3,1 мг/л (чувствительность и специфичность составили 0,77 и 0,60 соответственно). При уровне С-реактивного белка выше 3,10 мг/л ОР ХСН составил 1,79 (95%ДИ=1,13÷2,82), $p<0,008$.

Нами было установлено значимое влияние гомоцистеина ($b=0,08$) на риск развития ХСН: $\text{Exp}(b)=1,09$ ($1,06\div 1,12$); $p<0,01$. Критической точкой отсечения уровня гомоцистеина определен показатель — 9,71 мкмоль/л (чувствительность и специфичность составили 0,73 с 0,58 соответственно). При уровне гомоцистеина выше 9,71 мкмоль/л ОР ХСН составил 4,32 (95%ДИ=2,68÷6,97), $p<0,0001$.

Таблица 2

Балльная оценка предикторов развития ХСН при СД 2 типа

Показатель	Условное обозначение	Результаты категориальной регрессии			Результаты ROC-анализа		
		b	Важность	Балл	Критическая точка	Чувствительность	Специфичность
Возраст, годы	В	0,58	0,059	6	≥61,0	0,79	0,68
Длительность СД 2, годы	ДСД2	0,54	0,030	3	≥6,00	0,80	0,62
Цистатин С, мг/л	ЦисС	1,60	0,450	45	≥0,8	0,94	0,68
С-реактивный белок, мг/л	СРБ	0,07	0,068	7	≥3,01	0,77	0,50
Гомоцистеин, мкмоль/л	ГЦ	0,08	0,128	13	≥9,71	0,73	0,50
Интерлейкин-6, мг/мл	ИЛ-6	0,13	0,119	12	≥2,80	0,72	0,53
А/К, мг/ммоль	А/К	0,07	0,141	14	≥3,00	0,82	0,51

Рост уровня интерлейкина-6 ($b=0,13$) также был ассоциирован с увеличением риска развития ХСН: (Exp (b)=1,14 (1,08÷1,20); $p<0,01$). Критическая точка отсечения составила 2,80 мг/мл (чувствительность — 0,72; специфичность — 0,65). При уровне интерлейкина-6 выше 2,80 мг/мл ОР ХСН составил 4,46 (95%ДИ=2,77÷7,18), $p<0,0001$.

Рост соотношения альбумин/креатинин ($b=0,07$) сопровождался увеличением риска развития ХСН: (Exp (b)=1,07 (1,05÷1,09); $p<0,05$). Критическая точка отсечения составила 3,00 (чувствительность — 0,82; специфичность — 0,51). При соотношении альбумин/креатинин выше 3,00 мг/ммоль ОР ХСН составил 4,56 (95%ДИ=2,72÷6,65); $p<0,0001$.

С целью выявления признаков, влияющих на развитие ХСН у исследуемых пациентов с СД 2 типа, был проведен логистический регрессионный анализ полученных данных. В модель были включены предикторы, изолированное влияние которых на развитие ХСН было определено как значимое ($p<0,05$) или как устойчивая тенденция ($<0,10$). Методом категориальной регрессии был определен суммарный вклад каждого предиктора — показатель важности. Балльная оценка была по-

лучена путем умножения коэффициента важности на 100 с округлением до целого числа (таблица 2).

Проводился расчет риска развития ХСН (Σ) у пациентов с СД 2 типа путем вычисления суммы баллов по формуле:

$$\Sigma = В + ДСД2 + ЦисС + СРБ + ГЦ + ИЛ-6 + А/К,$$

Сумма баллов ($\Sigma \geq 77$) явилась критерием прогноза высокого риска ХСН (рисунок 1).

Чувствительность и специфичность метода составили 76,2% и 73,3%, соответственно. ОР ХСН при сумме $\Sigma \geq 77$ составил 7,48 (95%ДИ=2,56-15,69), $p<0,0001$.

Для оценки эффективности данной модели нами был проведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов с СД 2 типа («тестовая выборка»). Из 57 пациентов указанной выборки вероятность развития ХСН была рассчитана для 44 случаев (у 13 пациентов значения одного или более использованных в модели признаков отсутствовали). Дискриминантная мощность (ROC) модели на новых случаях ХСН составила 0,91 (0,87;1,00), что свидетельствует о высокой прогностической способности данного метода.

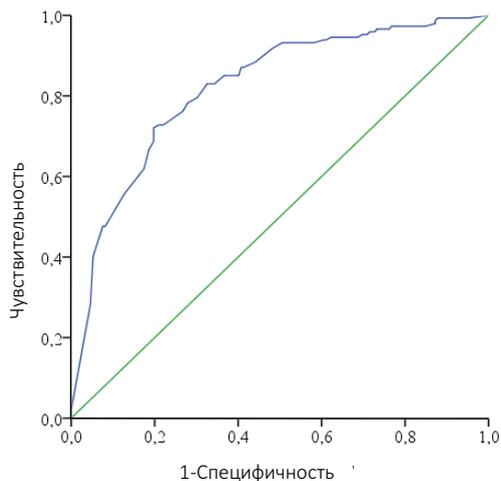


Рисунок 1. Результаты ROC-анализа переменной суммы баллов для оценки риска развития ХСН

Пример 1. Пациент Б., возраст 62 года, длительность СД 2 — типа 3 года, уровень цистатина С — 0,83 мг/л, С-реактивного белка — 0,65 мг/л, гомоцистеина — 8,3 мкмоль/л, интерлейкина-6 — 2,82 мг/мл, А/К — 28,95 мг/

ммоль, в анамнезе артериальная гипертензия, уровни натрийуретических пептидов: BNP<35 пг/мл и NT-proBNP<125 нг/мл.

Выбранные показатели пациента Б. вносятся в таблицу 3 для расчета риска развития ХСН при СД 2 типа.

Рассчитывается сумма баллов (Σ) для 7 показателей согласно таблице 3:

$$\begin{aligned} \Sigma &= \Sigma = В + ДСД2 + ЦисС + СРБ + ГЦ + ИЛ-6 + А/К \\ &= 6 + 0 + 45 + 0 + 0 + 12 + 14 = 77 \end{aligned}$$

Полученное значение $\Sigma \geq 77$ свидетельствует о высоком риске развития ХСН в будущем. При повторном обследовании данного пациента спустя 6 лет определены показатели пациента ВПН = 43 пг/мл с NT-proBNP = 185 нг/мл, по данным Эхо-КГ фракция выброса составила 64%. Исходя из критериев диагностики ХСН с сохраненной фракцией выброса (ХСН-сФВ) (анамнез заболевания (ИБС, артериальная гипертензия, хроническая болезнь почек), фракция выброса левого желудочка $\geq 50\%$, по-

Таблица 3

Балльная оценка значений показателей для расчета риска развития ХСН

Анализируемый показатель	Условное обозначение	Критерий оценки	Показатель пациента	Баллы
Возраст, годы	В	≥ 61	68	6
		<61		
Длительность СД 2, годы	ДСД2	≥ 6	3	0
		<6		
Цистатин С, мг/л	ЦисС	$\geq 0,8$	0,83	45
		$<0,8$		
С-реактивный белок, мг/л	СРБ	$\geq 3,01$	0,65	0
		$<3,01$		
Гомоцистеин, мкмоль/л	ГЦ	$\geq 9,71$	8,3	0
		$<9,71$		
Интерлейкин-6, мг/мл	ИЛ-6	$\geq 2,80$	2,82	12
		$<2,80$		
Соотношение А/К, мг/ммоль	А/К	$\geq 3,00$	28,95	14
Сумма (Σ)				77

вышенные уровни натрийуретических пептидов, гипертрофия левого желудочка по данным эхокардиографии) у данного пациента можно диагностировать ХСН-сФВ [14].

Заключение. В результате проведенного регрессионного анализа возраст, длительность СД 2 типа, цистатин С, С-реактивный белок, гомоцистеин, интерлейкин-6 и А/К определены как факторы, ассоциированные с развитием ХСН у пациентов с СД 2 типа.

Разработана математическая модель, которая обладает чувствительностью 76%, специфичностью 73% и позволяет оценить вероятность развития ХСН у пациентов с СД 2 типа.

Заявление о конфликте интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

1. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. *Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study.* Am J Cardiol. **1974**;34(1):29-34. DOI: 10.1016/0002-9149(74)90089-7
2. Camafort M. *What's new in heart failure in the patient with type 2 diabetes?* Endocrinol Nutr. **2015**;62(7):350-355. DOI: 10.1016/j.endonu.2015.06.004
3. Campbell P, Krim S, Ventura H. *The Bi-directional Impact of Two Chronic Illnesses: Heart Failure and Diabetes — A Review of the Epidemiology and Outcomes.* Card Fail Rev. **2015**;1(1):8-10. DOI: 10.15420/cfr.2015.01.01.8
4. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., и др. *Национальные рекомендации ВНОК И ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр)* // Журнал сердечная недостаточность. **2010**. Т. 11. № 1(57). С. 3-62. [Mareev VYu, Ageev FT, Arutyunov GP, et al. *National recommendations of VNOK and SSHF on the diagnostics and treatment of chronic heart failure (third review).* Russian Heart Failure Journal. **2010**;11(1):3-62. (in Russ)].
5. Акчурин Р.С., Власова Э.Е., Мершин К.В. *Сахарный диабет и хирургическое лечение ишемической болезни сердца* // Вестник Российской академии медицинских наук. **2012**. Т. 67. № 1. С. 14-19. [Akchurin RS, Vlasova EE, Mershin KV. *Diabetes mellitus and surgical treatment of coronary heart disease.* Annals of the Russian academy of medical sciences. **2012**;67(1):14-19. (in Russ)]. DOI: 10.15690/vramn.v67i1.104
6. Agashe S, Petak S. *Cardiac Autonomic Neuropathy in Diabetes Mellitus.* Methodist Debaque Cardiovasc J. **2018**;14(4):251-256. DOI: 10.14797/mdcj-14-4-251
7. Valensi P, Meune C. *Congestive heart failure caused by silent ischemia and silent myocardial infarction: Diagnostic challenge in type 2 diabetes. Kongestive Herzinsuffizienz durch stumme Ischämie und stummen Herzinfarkt : Diagnostische Herausforderung bei Typ-2-Diabetes.* Herz. **2019**;44(3):210-217. DOI: 10.1007/s00059-019-4798-3
8. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. *2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts)Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR).* Eur Heart J. **2016**;37(29):2315-2381. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw106
9. Seferović PM, Paulus WJ. *Clinical diabetic cardiomyopathy: a two-faced disease with restrictive and dilated phenotypes.* Eur Heart J. **2015**;36(27):1718-1727. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv134
10. Seferović PM, Petrie MC, Filippatos GS, et al. *Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology.* Eur J Heart Fail. **2018**;20(5):853-872. DOI: 10.1002/ejhf.1170

11. Guja C, Miulescu RD. *Heart Failure in Type 2 Diabetes — The “Forgotten” Complication*. Rom J Diabetes Nutr Metab Dis. **2018**;25(2):123-130. DOI: 10.2478/rjdnmd-2018-0014
12. McMurray JJ, Gerstein HC, Holman RR, Pfeffer MA. *Heart failure: a cardiovascular outcome in diabetes that can no longer be ignored*. Lancet Diabetes Endocrinol. **2014**;2(10):843-851. DOI: 10.1016/S2213-8587(14)70031-2
13. Dei Cas A, Khan SS, Butler J, et al. *Impact of diabetes on epidemiology, treatment, and outcomes of patients with heart failure*. JACC Heart Fail. **2015**;3(2):136-145. DOI: 10.1016/j.jchf.2014.08.004
14. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. *2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC*. Eur Heart J. **2016**;37(27):2129-2200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128

Поступила в редакцию: 17.09.2021

После доработки: 25.10.2021

АНОСМИЯ ПРИ COVID-19: ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ И ОЦЕНКА РОЛИ ОБОНЯТЕЛЬНОГО ПУТИ В РАЗВИТИИ ИНФЕКЦИОННОГО ПОРАЖЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Р. Бутовт ¹, **К. С. фон Бартельд** ²

¹ Медицинский коллегийум им. Людвика Ридигера, Университет Николая Коперника
Польша, г. Быдгощ

² Медицинская школа Рино, Университет Невады
США, Невада, г. Рино

Переводчики: Д. А. Ведянская ³, А. П. Гурьева ³

Редакторы перевода: И. И. Гревцева ⁴, И. Ю. Пчелин ³

³ Санкт-Петербургский государственный университет

⁴ ООО «ГенБит»

✉ Бутовт Рафаль — r.butowt@cm.umk.pl

В последние месяцы появилась информация о том, что новый коронавирус, ставший причиной пандемии COVID-19, вызывает снижение обонятельной и вкусовой чувствительности у значительной части пациентов. При этом хемосенсорная недостаточность зачастую является самым ранним, а иногда и единственным проявлением инфекции у не имеющих других симптомов носителей вируса SARS-CoV-2. Все больший интерес в последнее время, таким образом, вызывают возможные причины ранней и специфичной хемосенсорной дисфункции при COVID-2019. В данном обзоре мы провели анализ результатов недавних исследований, показавших, что распространенность таких симптомов как нарушения обоняния и вкуса у пациентов с COVID-19 не одинакова в различных популяциях. Вероятно, это обусловлено различиями в S-белке нескольких разновидностей вируса, либо межпопуляционными отличиями человеческих белков, которые используются вирусом для проникновения в клетки, что изменяет инфекционные свойства вируса. При подготовке этого обзора мы опирались на актуальные сведения о клеточных и молекулярных механизмах, лежащих в основе индуцированной вирусом anosмии, особо акцентируя внимание на новых данных о ключевой роли поддерживающих клеток обонятельного эпителия. Мы также провели критический анализ последних данных, свидетельствующих о поражении головного мозга при COVID-19, и оценили теоретическую возможность и пути проникновения SARS-CoV-2 в мозг через обонятельный эпителий полости носа. Помимо этого, мы проанализировали перспективы использования симптомов хемосенсорной дисфункции для скрининговой экспресс-диагностики COVID-19 на ранних стадиях развития заболевания.

Ключевые слова: anosмия, COVID-19, обонятельный эпителий, SARS-CoV-2, ангиотензинпревращающий фермент 2, заболеваемость, диагностика, гипосмия, потеря обоняния, вкус, инфекционное поражение головного мозга.

Оригинал статьи: Butowt R, von Bartheld CS. *Anosmia in COVID-19: Underlying Mechanisms and Assessment of an Olfactory Route to Brain Infection*. *Neuroscientist*. 2020;1-22. DOI: 10.1177/1073858420956905

Статья переведена на русский язык и опубликована согласно условиям лицензии Creative Commons Attribution 4.0.

Для цитирования: Бутовт Р., фон Бартельд К.С. *Аносмия при COVID-19: основные механизмы и оценка роли обонятельного пути в развитии инфекционного поражения головного мозга* // *Juvenis scientia*. 2021. Том 7. № 5. С. 28-59. DOI: 10.32415/jscientia_2021_7_5_28-59.

ANOSMIA IN COVID-19: UNDERLYING MECHANISMS AND ASSESSMENT OF AN OLFACTORY ROUTE TO BRAIN INFECTION (RUSSIAN TRANSLATION)

R. Butowt ¹, **C. S. von Bartheld** ²

¹ Ludwik Rydygier Collegium Medicum, Nicolaus Copernicus University
Bydgoszcz, Poland

² Reno School of Medicine, University of Nevada
Reno, NV, USA

Translators: D. A. Vedyanskaya ³, A. P. Guryeva ³

Editors: I. I. Grevtseva ⁴, I. Yu. Pchelin ³

³ Saint Petersburg State University

⁴ "GenBit" LLC

✉ Butowt Rafal — r.butowt@cm.umk.pl

In recent months it has emerged that the novel coronavirus — responsible for the COVID-19 pandemic — causes reduction of smell and taste in a large fraction of patients. The chemosensory deficits are often the earliest, and sometimes the only signs in otherwise asymptomatic carriers of the SARS-CoV-2 virus. The reasons for the surprisingly early and specific chemosensory dysfunction in COVID-19 are now beginning to be elucidated. In this hypothesis review, we discuss implications of the recent finding that the prevalence of smell and taste dysfunction in COVID-19 patients differs between populations, possibly because of differences in the spike protein of different virus strains or because of differences in the host proteins that enable virus entry, thus modifying infectivity. We review recent progress in defining underlying cellular and molecular mechanisms of the virus-induced anosmia, with a focus on the emerging crucial role of sustentacular cells in the olfactory epithelium. We critically examine the current evidence whether and how the SARS-CoV-2 virus can follow a route from the olfactory epithelium in the nose to the brain to achieve brain infection, and we discuss the prospects for using the smell and taste dysfunctions seen in COVID-19 as an early and rapid diagnostic screening tool.

Keywords: anosmia, COVID-19, olfactory epithelium, SARS-CoV-2, ACE2, prevalence, diagnosis, hyposmia, smell loss, taste, brain infection.

Original article: Butowt R, von Bartheld CS. *Anosmia in COVID-19: Underlying Mechanisms and Assessment of an Olfactory Route to Brain Infection*. *Neuroscientist*. 2020;1:22. DOI: 10.1177/1073858420956905

The article was translated into Russian and published under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 license.

For citation: Butowt R, von Bartheld CS. *Anosmia in COVID-19: Underlying Mechanisms and Assessment of an Olfactory Route to Brain Infection (Russian translation)*. *Juvenis scientia*. 2021;7(5):28-59. DOI: 10.32415/jscientia_2021_7_5_28-59.

Введение. Снижение остроты обоняния и вкуса в настоящее время признано одним из основных симптомов COVID-19. Развившаяся хемосенсорная недостаточность, по-видимому, чаще всего носит временный характер, и восстановление обоняния и вкуса происходит уже через несколько дней или недель. При этом anosmia, возникающая при COVID-19, отличается от других видов вирус-индуцированной недостаточности стремительным развитием и столь же быстрым возвращением обоняния к норме. Этой теме уже посвящено большое количество научных статей — в чем же ценность данного обзора? Мы пришли к выводу, что для лучшего понимания COVID-19 необходимо рассмотреть эту проблему на совершенно разных ее уровнях — от молекулярно-клеточного до уровня психофизических и клинических особенностей проявления инфекции, а также с точки зрения генетики и эпидемиологии. Поскольку предыдущие обзоры не выявили взаимосвязь различных аспектов заболевания, мы задались целью продемонстрировать преимущества целостного подхода, учитывающего данные исследований в различных отраслях науки и позволяющего получить более полную картину изучаемого явления.

Изначально anosmia (потерю обоняния) и гипогевзию (снижение способности ощущать вкус) не связывали с COVID-19. В одном из первых исследований китайских ученых [67] эти симптомы отмечались только у примерно 5% пациентов с COVID-19, однако, последующие работы, проведенные в Европе, на Ближнем Востоке и в Северной Америке [1, 39, 88, 93, 104, 114, 126], выявили более высокую частоту этих симптомов среди пациентов. Почему же снижение обоняния и вкуса является одним из первых симптомов COVID-19 и почему эти виды сенсорных нарушений были признаны одним из основных симптомов COVID-19 только тогда, когда пандемия вышла за пределы Восточной Азии? Нами были проанализированы гипотезы о механизмах развития ранних симпто-

мов COVID-19, а также о природе различий инфекции и ее последствий для разных популяций. Ключ к пониманию подобных различий в инфекционности SARS-CoV-2, вероятно, кроется в существовании нескольких вариаций белков ACE2 и TMPRSS2, необходимых для проникновения вируса в клетку хозяина. Вариации этих белков специфичны для разных типов клеток, а их распространенность неоднородна среди популяций, и в совокупности эти факторы могут сказываться на инфекционных свойствах и темпах распространения вируса, а следовательно, и на эффективности мер по противодействию пандемии COVID-19.

До сих пор оставалось загадкой, как именно вирус влияет на обоняние и вкус. Однако в настоящее время достигнут значительный прогресс в выяснении клеточных и молекулярных механизмов anosmia, вызванной коронавирусом. Недавние работы предоставили новые сведения о типах клеток обонятельного эпителия, которые экспрессируют необходимые для проникновения вируса белки [10] и накапливают вирус после заражения [14]. Однако о механизмах, объясняющих снижение вкусовой чувствительности при COVID-19, известно гораздо меньше. ACE2 (АПФ2) экспрессируется в клетках эпителия языка [19, 100, 122, 136], но, судя по всему, не во вкусовых сосочках [132], при этом известно, что ингибиторы АПФ2 могут вызывать нарушения вкуса (и обоняния) [9, 45, 76]. Имеющиеся данные указывают на существование в клетках обонятельного эпителия четкого каскада механизмов, которые теоретически могут приводить к развитию временной anosmia при COVID-19. Но вопрос о том, может ли — и если да, то каким образом — вирус SARS-CoV-2 поражать головной мозг, проникая в него через носовую полость, по-прежнему представляет большой интерес для исследователей. Принимая во внимание ряд исследований, сфокусированных на данной проблеме, мы выдвинули несколько новых гипотез о том, как SARS-CoV-2 может

достигать головного мозга, не используя для этого транспортные системы обонятельных нейронов. В связи с этим в обзоре мы подчеркнули важность разработки новых трансгенных мышиных моделей, необходимых для будущих исследований в данной области. Кроме того, мы рассмотрели перспективы использования anosмии, развивающейся у пациентов с COVID-19, как одного из эффективных методов экспресс-диагностики COVID-19 на ранних этапах развития заболевания.

Какова распространенность нарушений обоняния и вкуса у пациентов с COVID-19?

Сведения о частоте проявления хемосенсорных дисфункций при COVID-19 изначально были неоднозначными, так как данные различных исследований сильно варьировали. В первые два месяца пандемии COVID-19 клиницисты описывали эти симптомы как редкие [17, 37, 67, 131]. Первая работа, в которой снижение обоняния и вкуса упоминалось как значительно более частый симптом, была опубликована авторами из Германии [110], и последующие исследования подтвердили, что высокая частота развития anosмии, примерно в 60% случаев, является типичной, особенно за пределами Восточной Азии [126]. Подобные выводы были сделаны в нескольких обзорах по данным ранних исследований [1, 39, 88, 93, 104, 114], за которыми последовал более подробный обзор и метаанализ [126]. По общемировым данным частота потери обоняния у пациентов с COVID-19 составила 44,1%, потери вкуса — 43,3%, а частота возникновения той или иной хемосенсорной недостаточности — 49,0% (таблица 1). Текущая оценка частоты потери обоняния или вкуса при COVID-19, как правило, считается заниженной [114, 121, 126], поскольку большинство исследований по этой теме основаны на субъективных ощущениях пациентов, хотя в некоторых работах утверждается, что результаты, полученные при анализе субъективных и объективных параметров, сопоставимы [87]. Несколькими группами исследователей была от-

мечена разница в частоте возникновения хемосенсорной недостаточности между популяциями Восточной Азии и западных стран [20, 58, 66, 71, 94]. Примечательно, что в последнем, наиболее обширном систематическом обзоре, основанном на данных о 30264 пациентах, было продемонстрировано значимое, практически трехкратное превышение частоты нарушений обоняния и/или вкуса у жителей западных стран по сравнению с пациентами из Восточной Азии. При этом оказалось, что выявленные различия не были связаны с возрастом или тяжестью заболевания (рисунок 1А и В) [126]. Также следует отметить, что на настоящий момент соответствующих данных относительно популяций в Африке, Южной Америке и Южной Азии нет. Было показано, что клетки эпителия носовой полости несут большую вирусную нагрузку, чем эпителий нижних дыхательных путей [42, 69, 95, 130, 143]. Таким образом, различия в вирусной нагрузке у пациентов из разных популяций могут сказаться на инфекционности и темпах распространения вируса и, в конечном счете, иметь далеко идущие последствия для мероприятий по противодействию пандемии.

Почему существуют различия в распространенности хемосенсорных нарушений между популяциями Восточной Азии и западных стран? Одно из «лежащих на поверхности» объяснений, которые следует рассмотреть, заключается в том, что таким симптомам как потеря обоняния и вкуса в статистических отчетах по Восточной Азии не уделялось достаточного внимания, вероятно, потому что они исходно были упущены из виду в Китае, когда в начале пандемии anosмия еще не рассматривалась как один из основных симптомов COVID-19.

Однако более поздние исследования, в частности, проведенные в Корее, Сингапуре и Японии, также показали гораздо более низкую распространенность этих симптомов, по сравнению с западными странами (рисунок 1А и В) [126]. Таким образом, разли-

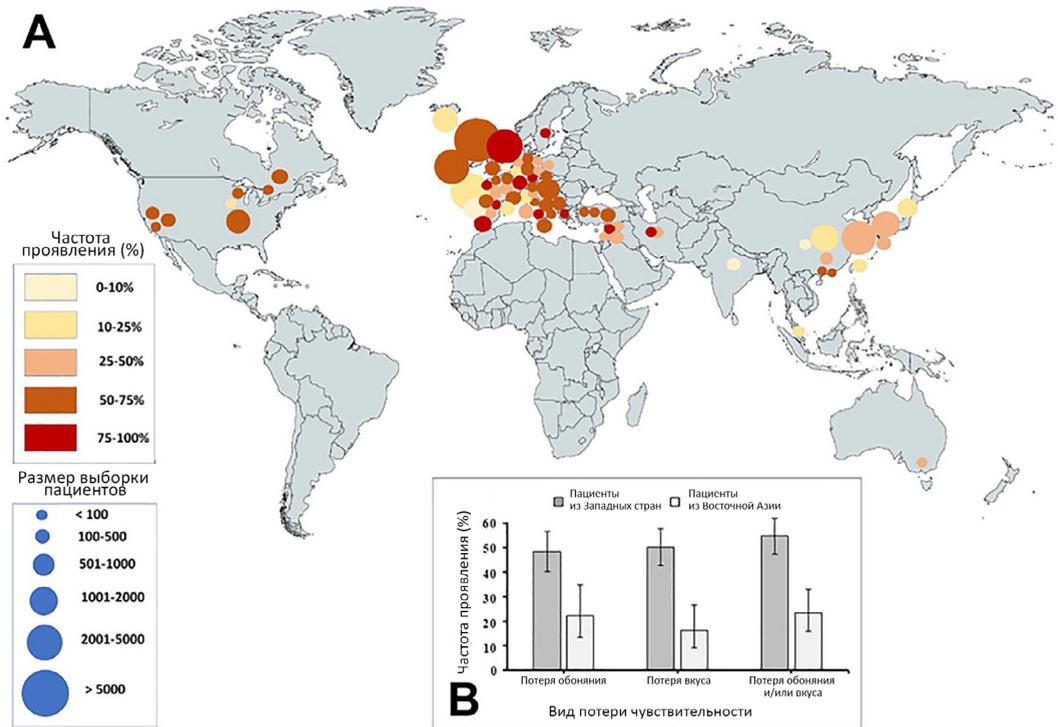


Рисунок 1. Частота проявления хемосенсорной недостаточности у пациентов с COVID-19. (А) Отмеченные на карте мира 68 исследований с участием 30264 пациентов (обновленная версия, оригинал: [126]). (В) Частота проявления хемосенсорной недостаточности у пациентов с COVID-19 в западных странах и в Восточной Азии по данным недавнего мета-анализа [126]. Планки погрешностей представляют собой 95-процентные доверительные интервалы. В выборку вошли в общей сложности 22011 пациентов с COVID-19 из Западных стран и 8253 пациента с COVID-19 из Восточной Азии, которые составили 61 и 12 групп, соответственно.

ца между популяциями не может быть объяснена исключительно недостаточной полнотой представленных данных.

Две другие гипотезы объясняют межпопуляционную разницу в частоте развития нарушений обоняния и вкуса среди пациентов с диагнозом COVID-19 генетической изменчивостью вируса или генетической вариативностью популяций людей.

Географические разновидности SARS-CoV-2 могут отличаться вследствие, например, мутаций в S-белке [35, 55, 62, 89, 140]. При этом «тип С» преобладает в Восточной Азии, в то время как за ее пределами он встречается не чаще «типа А» [30]. Помимо этих

различий или в совокупности с ними существует также явление генетического полиморфизма в генах белков-рецепторов ACE2 и TMPRSS2 человека. Рецепторсвязывающий домен (RBD) вирусного S-белка (субъединица S1) с высокой аффинностью связывается с пептидазным доменом белка ACE2 и тем самым определяет сродство вируса к клетке и его инфекционность [106]. Таким образом, генетическая изменчивость и частота мутаций в домене RBD представляют особый интерес в контексте межпопуляционных различий в распространенности потери обоняния и вкуса. Недавние исследования показали, что SARS-CoV-2 характеризуется значитель-

Таблица 1

Распространенность потери обоняния, вкуса и других хемосенсорных нарушений у пациентов с COVID-19, по данным недавно проведенного нами обзора и мета-анализа [126]

Сенсорная недостаточность	Население	Численность группы	Частота проявления (%)
Потеря обоняния			
	Восточная Азия	4587	22,4
	Западные страны	13897	48,4
	Все	18485	44,1
Потеря вкуса			
	Восточная Азия	5747	16,2
	Западные страны	10168	50,3
	Все	15915	43,3
Потеря обоняния и/или вкуса			
	Восточная Азия	8253	23,4
	Западные страны	22011	54,7
	Все	30264	49,0

но более низкой частотой мутаций по сравнению с вирусом SARS-CoV-1 и что RBD-домен его S-белка обладает исключительно высокой консервативностью [49]. Несмотря на то, что в участке гена, кодирующего RBD-домен, было выявлено несколько «горячих точек» (hot spots), в которых с высокой степенью вероятностью могут возникать мутации, гипотетически влияющие на его связывание с рецептором ACE2 [49, 84], распространенность этих мутаций не ограничивается одной конкретной географической областью, они выявляются и в Европе, и в Азии, и в Америке [84, 119]. Вместе с тем, разновидность SARS-CoV-2 с одной конкретной мутацией или, точнее, однонуклеотидным полиморфизмом, G614, не затрагивающим RBD, стала доминирующей в пандемии COVID-19, в то время как первоначально преобладающей разновидностью коронавируса в Восточной Азии была D614 [55]. *In vitro* наличие мутации G614 увеличивает вирусную нагрузку при заражении данной разновидностью коронавируса, что теоретически может означать повышение инфекционности вируса по срав-

нению с вариантом D614 [35]. При этом она не влияет на тяжесть течения заболевания, находящаяся в прямой зависимости от возраста пациента [55]. Отсутствие корреляции с такими факторами как тяжесть заболевания и старший возраст совпадает, но не полностью, с тем, что можно было бы ожидать, если бы наличие G614 повышало частоту возникновения аносмии, поскольку аносмия как симптом COVID-19 ассоциируется с более молодым возрастом [126]. В конечном итоге, на данный момент неясно, способствуют ли мутации или генетическая изменчивость внутри или вблизи RBD-домена вирусного S-белка увеличению вероятности заражения клеток обонятельного эпителия, а значит и повышению восприимчивости к развитию обонятельной недостаточности. Впрочем, ответ на этот вопрос требует дальнейшего анализа [30, 35, 140], и мы надеемся, что будущие исследования вскоре покажут, определяются ли мутацией G614 различия в распространенности аносмии.

Вторым фактором, который может влиять на восприимчивость к вирусу различных по-

пуляций, является генетическая изменчивость человеческих белков, которые позволяют вирусу связываться с рецепторами и проникать в клетку. Известно, что в потере обоняния при COVID-19 значительную роль играет наследственность (48%, [133]), что, по-видимому, обусловлено полиморфизмом и альтернативным сплайсингом при синтезе белка ACE2, необходимого для входа вируса в клетку. Действительно, имеются данные о генетических различиях ACE2 у жителей Азии (особенно Восточной) и Европы [7, 16, 109]. В подобных исследованиях, проведенных к настоящему времени, акцент был сделан на изучении уровней экспрессии разновидностей ACE2 в легочной ткани и попытках сопоставить их с тяжестью протекания респираторного заболевания. Но пока еще не проводились исследования, в которых бы устанавливалась корреляция между экспрессией различных вариантов ACE2 в обонятельном эпителии и частотой возникновения anosмии. Помимо ACE2, несколько разновидностей имеется у протеазы TMPRSS2, также способствующей проникновению вируса в клетку, и для этих разновидностей характерна различная частота выявления в популяциях, причем европейцы имеют гораздо более высокий уровень ее экспрессии в тканях легких, чем пациенты из Восточной Азии [22]. Полиморфизм rs2285666 в гене белка ACE2 может представлять особый интерес, поскольку частота его минорных аллелей (MAF) относительно высока и имеет четкое географическое распределение. К тому же существует предположение о его влиянии на уровни экспрессии ACE2 [3]. Аффинность вируса, вирусная нагрузка в клетках полости носа, распространение вируса и, следовательно, его инфекционность могут различаться между популяциями в зависимости от варибельности как в белке ACE2, так и в белке TMPRSS2.

Так, существование нескольких вариантов сплайсинга ACE2 согласуется с недавними данными, продемонстрировавшими, что электрофоретическая подвижность ACE2,

экспрессируемого в обонятельном эпителии мышей, отличается от подвижности ACE2, экспрессируемого в мозге, что предполагает некие тканеспецифичные различия в посттрансляционных модификациях или клеточно-специфичной вариантной экспрессии ACE2 [10]. Несмотря на то, что это явление требует дальнейшего изучения, оно позволяет предположить, что существуют тонкие различия между ACE2, экспрессируемым в обонятельном эпителии, и ACE2, экспрессируемым в других клетках респираторного эпителия.

Возможные генетические различия в вариантах ACE2 или специфичные посттрансляционные модификации, как, например, гликозилирование, могут способствовать различной восприимчивости к anosмии, вызванной SARS-CoV-2 [61, 62]. Подобные вариации следует рассматривать в числе причин того, что некоторые пациенты с COVID-19 испытывают исключительно anosмию без каких-либо существенных респираторных симптомов, поскольку у этих пациентов вариант ACE2, экспрессирующийся в обонятельном эпителии, имеет более высокое сродство к вирусу, чем ACE2, присутствующий в эпителиальных клетках нижних дыхательных путей.

Эпителиальные клетки людей из популяций с более высокой аффинностью рецептора ACE2 или с большим количеством протеазы TMPRSS2, необходимых для проникновения вируса, таким образом будут гипотетически нести более высокую вирусную нагрузку, и, следовательно, такие пациенты с большей вероятностью станут суперраспространителями инфекции, что затруднит контроль над пандемией, если проводить сравнение с популяцией с более низкой связывающей способностью ACE2 и более низкой вирусной нагрузкой в эпителии носовой полости. Подобно взаимосвязи между группой крови и степенью тяжести COVID-19 [27] более быстрое распространение вируса в западных странах по сравнению с Восточной Азией могло быть отчасти обусловлено генетическим фактором, а именно распростра-

ненностью вариантов ACE2 и/или TMPRSS2 в популяциях. Таким образом, генетические различия в человеческих популяциях могут влиять на эффективность мер по противодействию пандемии COVID-19 наряду с очевидными культурно-социальными и политически обусловленными различиями в подходах разных стран к вопросам изоляции, социальной дистанции и использования защитных мер, таких как ношение масок. Мы провели критическую оценку каждого из четырех сценариев развития хемосенсорной недостаточности с тем, чтобы определить, насколько предполагаемый механизм согласуется с имеющимися данными или подтверждает их.

Потеря обоняния при COVID-19: каков основной механизм? Аносмия, ассоциированная с SARS-CoV-2, имеет несколько уникальных особенностей. К ним относятся: высокая распространенность (в западных странах), внезапное и стремительное развитие, относительно небольшая продолжительность и, в большинстве случаев, последующее быстрое восстановление обоняния. Примечательно также и то, что аносмия и нарушение вкуса зачастую являются единственными симптомами у значительной части пациентов и что аносмия часто не сопровождается заложенностью носа или ринореей. Хемосенсорная недостаточность, как правило, обычно несет временный характер и длится от нескольких дней до 2 недель (у большинства пациентов обоняние восстанавливается или значительно улучшается в течение 7-10 дней, [58, 60, 93, 126]). Исследование, проведенное группой итальянских ученых, показало, что способность чувствовать запах теряется несколько раньше (пик на 3-й день), чем способность ощущать вкус (пик на 5-7-й день, как показано на рисунке 2; [120]). Темпы развития и продолжительность хемосенсорной недостаточности настолько уникальны для COVID-19, что они могут пролить свет на потенциальный механизм, лежащий в их основе, как описано ниже.

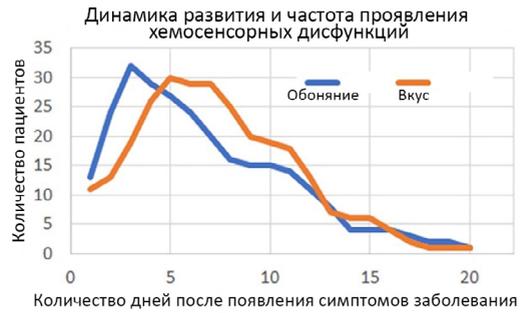


Рисунок 2. Динамика развития и частота хемосенсорных дисфункций у пациентов с COVID-19 по данным исследования, выполненного группой итальянских ученых [120]. Примечательно, что кривая динамики потери обоняния достигает максимума несколько раньше, чем кривая, отражающая динамику утраты чувства вкуса, при этом большинство симптомов хемосенсорной недостаточности сходит на нет в течение 8-10 дней после достижения пика.

Яркие клинические признаки аносмии резко отличают пандемию COVID-19 от пандемии SARS, за время которой был зарегистрирован только один случай аносмии [44] по сравнению с буквально миллионами случаев развития аносмии при COVID-19 [126]. Это удивительно еще и потому, что геномы обоих вирусов идентичны на 79-82% [134]. Какие же клеточные и молекулярные механизмы, характерные для COVID-19, оказывают столь сильное воздействие на обоняние и вкус? В качестве объяснения развития хемосенсорной недостаточности у пациентов с COVID-19 были рассмотрены четыре основных сценария, как показано на рисунке 3А-Е: (1) заложенность носа и ринорея, (2) утрата обонятельных рецепторов, (3) инфильтрация мозга с поражением обонятельных центров и (4) повреждение поддерживающих клеток обонятельного эпителия.

1. Многие вирусные инфекции вызывают заложенность носа и ринорею, тем самым препятствуя доступу одорантов к сенсорному эпителию и нарушая их связывание с обонятельными рецепторами [24, 43]. Именно физическая обструкция (кондуктивная потеря

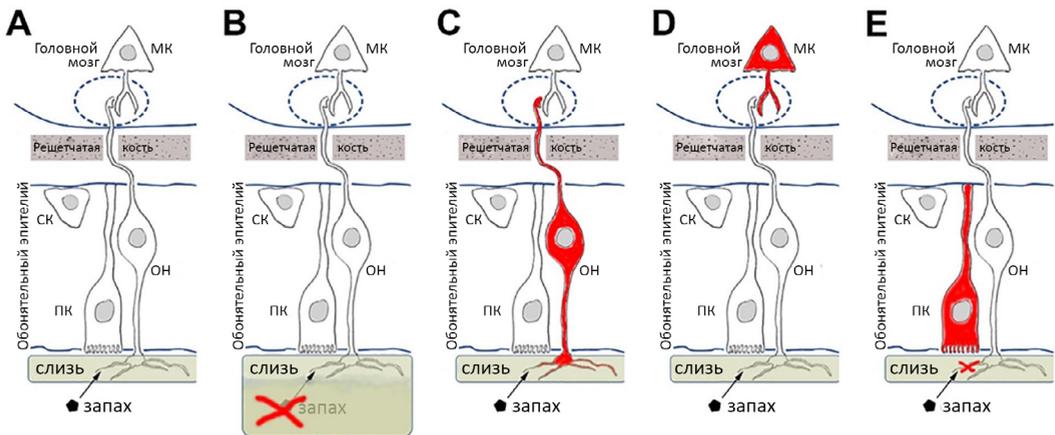


Рисунок 3. Схематичное изображение обонятельного анализатора и четырех возможных сценариев того, как вирус SARS-CoV-2 может вызывать anosmia или hyposmia. (А) Нормальное состояние обонятельного анализатора: молекулы одоранта связываются с обонятельным нейроном (ОН), который передает сигнал о запахе сквозь решетчатую пластинку (кость) митральной клетке (МК) в обонятельной луковице головного мозга. В состав обонятельного эпителия также входят поддерживающие клетки (ПК) и стволовые клетки (СК), которые могут дифференцироваться в ПК и клетки ОН. (В) Молекулы одоранта могут не улавливаться ОН из-за отека или избыточной секреции слизи. (С) Передача обонятельного сигнала может быть заблокирована из-за частичного повреждения и/или гибели ОН. (D) Восприятие запаха может быть искажено вследствие поражения вирусом нейронов мозга. (E) Передача ощущения запаха может быть нарушена из-за повреждения вирусом ПК, которые наряду с ОН участвуют в передаче сигнала по обонятельному пути.

обоняния) первоначально рассматривалась как вероятная причина anosmia при COVID-19 [28, 32, 94], но к данному моменту эта гипотеза практически опровергнута. Главным образом потому, что большая часть (почти 60%, [126]) пациентов с anosmia не сообщали о заложенности носа или ринорее [52, 59, 93, 114, 121, 126, 137], а также потому, что у этих пациентов отсутствовали признаки отека слизистой полости носа или околоносовых пазух на рентгенологических снимках [75].

2. Поражает ли вирус обонятельные рецепторные нейроны, вызывая их гибель? Правдоподобным объяснением механизма развития anosmia казалась гипотеза о нейросенсорной природе хемсенсорной недостаточности [4, 69, 107, 118, 129]. Однако при более детальном рассмотрении было обнаружено три основных несоответствия с предполагаемым сценарием: динамика клеточной

регенерации по сравнению с клиническим восстановлением, отсутствие экспрессии вирусных белков, а также отсутствие вируса в обонятельных нейронах. Когда обонятельные нейроны погибают, на их замену требуется от 8 до 10 дней [12, 102, 103], плюс около 5 дней для образования цилий [64], в то время как восстановление обоняния при COVID-19 часто происходит менее чем за одну неделю [20, 52, 60, 93, 101, 104, 120, 126]. Таким образом, функциональное восстановление после anosmia часто занимает меньше времени, чем то, что требуется для замены нейронов, образования цилий и прорастания новых аксонов через решетчатую пластинку для образования синапсов с нейронами обонятельных луковиц (рисунок 4) [14, 64, 102, 108]. Butowt [15] и Bilinska [10] были первыми, кто предположил, основываясь на данных, полученных *in silico*, что зрелые обонятельные нейроны не поражаются

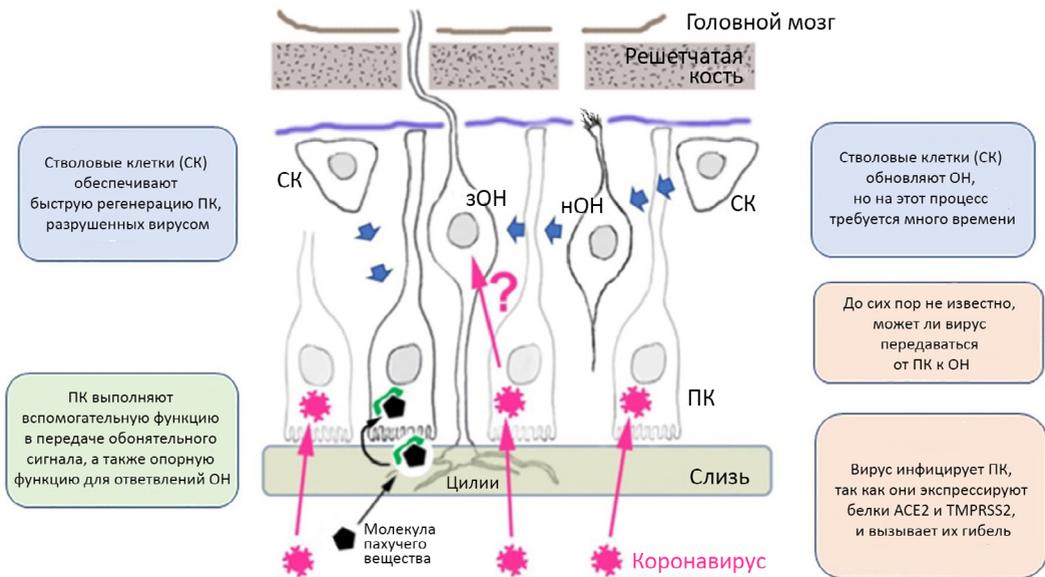


Рисунок 4. Проникновение вируса SARS-CoV-2 в обонятельный эпителий и его ожидаемые эффекты, потенциально объясняющие развитие anosмии у пациентов с COVID-19. Коронавирус проникает внутрь (розовые стрелки) и накапливается в поддерживающих клетках (ПК), которые в большом количестве экспрессируют белки ACE2 и TMPRSS2, необходимые для входа вируса в клетку. Обычно ПК участвуют в восприятии одоранта путем эндоцитоза комплекса белков, связывающих молекулу-одорант (зелено-черный символ), выполняя функцию детоксикации, а также являясь опорой для цилий зрелых обонятельных нейронов (зОН) и поддерживая целостность эпителия. Хемосенсорная чувствительность ухудшается в том случае, если нарушены эти важнейшие функции ПК. Неизвестно, может ли вирус передаваться от ПК к зрелым обонятельным нейронам (зОН), у которых отсутствуют белки ACE2 и TMPRSS2 (таблица 2) и аксоны которых достигают головного мозга. Как ПК, так и зОН могут быть заменены дифференцированными стволовыми клетками (СК – синие стрелки). Однако замещение ПК происходит гораздо быстрее, чем замещение зОН, так как для восстановления ОН СК сначала преобразуются в незрелый обонятельный нейрон (НОН), аксоны которого еще должны прорасти через решетчатую пластинку к мозгу.

SARS-CoV-2, так как не экспрессируют ACE2, необходимый вирусу для проникновения в клетку. Они также первыми выявили те белки в различных типах клеток обонятельного эпителия, которые вирус использует для проникновения [10] (таблица 2). В настоящее время ученые пришли к соглашению, что зрелые обонятельные нейроны не экспрессируют белки входа вируса ACE2 и TMPRSS2. Как минимум, можно утверждать, что отсутствует их значимая экспрессия на подавляющем большинстве зрелых обонятельных нейронов мыши и человека (см. таблицу 2) [6, 10, 11, 18, 29, 38, 54, 142]. Недавнее исследова-

ние, в котором изучалась локализация вируса SARS-CoV-2 в обонятельном эпителии хомяка, подтвердило это предположение, показав, что вирусные частицы накапливаются не обонятельными нейронами, а поддерживающими (опорными) клетками [14]. Данные результаты свидетельствуют о том, что обонятельные нейроны не являются первоначальной и основной мишенью вируса SARS-CoV-2. Суммируя вышеописанные факты, можно, по-видимому, исключить предположение, что многие случаи anosмии при COVID-19 обусловлены вирусным поражением и гибелью обонятельных нейронов, хотя случаи дол-

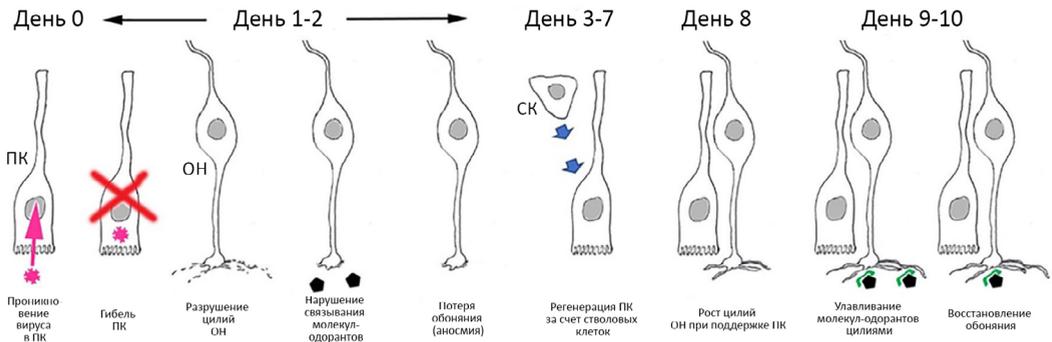


Рисунок 5. Последовательность и динамика развития клеточных механизмов, приводящих к потере обоняния и его восстановлению у пациентов с COVID-19. День 0 = день заражения. Условные обозначения и аббревиатуры те же, что на рисунках 3 и 4. ПК, поддерживающие клетки; ОН, обонятельные нейроны; СК, стволовые клетки.

временной anosмии, вероятно, связаны именно с их гибелью.

3. Проникает ли вирус в головной мозг (из полости носа) и воздействует ли на обонятельные центры (обонятельную луковицу и кору головного мозга), тем самым снижая чувствительность к запахам? Такой сценарий был описан рядом исследователей [2, 4, 13, 23, 33, 51, 58, 63, 69, 92, 107]. Резкая потеря обоняния (и вкуса), а также быстрое восстановление хемосенсорных ощущений являются весомыми аргументами против этой гипотезы, как и тот факт, что обонятельные нейроны, которые фактически представляют собой прямой путь к мозгу благодаря наличию anterograde транспорта в аксонах, не экспрессируют необходимые для проникновения вируса белки (подробно описанные выше). Ни одно исследование до настоящего времени не показало, что обонятельные нейроны или нейроны обонятельных луковиц накапливают вирус у нормальных (генетически не модифицированных) животных, по крайней мере, не в течение первых двух недель после заражения [14]. Соответственно, третий сценарий также не способен объяснить быструю и при этом временную потерю обоняния при COVID-19. К текущему моменту не найдено никаких доказательств, что вирус SARS-CoV-2 способен проникать в мозг через обо-

нятельные нейроны в острой фазе anosмии. Изменения в тканях мозга, которые обнаруживаются с помощью МРТ, неспецифичны и, возможно, обусловлены индуцированным вирусом воспалением либо другими сосудистыми или системными причинами [2, 19, 92, 104, 129]. Полученные на генетически модифицированных мышах данные о проникновении инфекции в головной мозг, которые изложены ниже, пока что весьма противоречивы [5, 112, 113].

4. Может ли вирус вызвать повреждение поддерживающих клеток обонятельного эпителия и тем самым привести к стремительной, но временной потере обоняния? Эта гипотеза подкрепляется фактом избыточной экспрессии ACE2 и TMPRSS2 в поддерживающих клетках обонятельного эпителия (рисунки 4 и 5; [10, 11, 18, 54] — таблица 2), а также накоплением вируса преимущественно, если не исключительно, в поддерживающих клетках [14, 69]. Первые работы по определению экспрессии ACE2 в поддерживающих клетках, основанные на методе секвенирования РНК, показали, что только 1-3% этих клеток экспрессируют ACE2 [11, 142], в то время как методы иммуноцитохимии позволили определить, что подавляющее большинство поддерживающих клеток содержат белок ACE2 (таблица 2). Наиболее вероятное

Таблица 2

Данные об экспрессии белков ACE2 и TMPRSS2, обеспечивающих проникновение вируса SARS-CoV-2 в определенные типы клеток обонятельного эпителия, в хронологической последовательности их публикации

Источник	Дата публикации	Вид	Метод	ОН	ПК	ОН	ПК
				ACE2	ACE2	TMPRSS2	TMPRSS2
Статьи, прошедшие рецензирование							
[10]	7 мая 2020 г.	Мышь	ISH			+/-	+ (большинство)
		Мышь	ICC	-	++ (большинство)		
[142]	28 мая 2020 г.	Мышь	RNAseq	-	+/- (<1%)	-	+
[11]	28 июля 2020 г.	Мышь	RNAseq	-	+/- (<3%)	-	+ (~50%)
		Мышь	ICC	-	++ (большинство)		
		Человек	ICC	-	+		
Публикации, еще не прошедшие рецензирование							
[38]	1 апреля 2020 г.	Человек	RNAseq	-	+/- (<1%)		
[29]	2 апреля 2020 г.	Человек	RNAseq	-	+	-	+
[18]	9 мая 2020 г.	Человек	ICC	-	++ (большинство)		
[6]	15 мая 2020 г.	Мышь	RNAseq	-		+/-	
[54]	15 июля 2020 г.	Человек	ICC	-	++ (большинство)	-	++ (большинство)

ОН = обонятельный нейрон; ПК = поддерживающая клетка; RNAseq = секвенирование РНК; ISH = гибридизация *in situ*; ICC = иммуноцитохимия; - = нет экспрессии; +/- = очень низкая экспрессия или небольшая субпопуляция клеток; + = умеренная экспрессия; ++ = высокая экспрессия.

объяснение этого несоответствия заключается в том, что метод секвенирования РНК не подходит для точной оценки уровня экспрессии белка [11]. Любопытен тот факт, что гибель поддерживающих клеток необязательно вызывает гибель обонятельных нейронов. Исследование [14] показало, что обонятельные нейроны, а точнее цилии их дендритов, способные улавливать молекулы одоранта, могут временно втягиваться или снижать экспрессию белков, что вызывает временную нейрональную дисфункцию несмотря на наличие неповрежденных аксонов. Гибель и регенерация поддерживающих клеток происходит гораздо быстрее, чем гибель и реге-

нерация обонятельных нейронов [14, 48, 102], которым требуется время на созревание дендритов и на прорастание новых аксонов через решетчатую пластинку в обонятельную луковицу (рисунок 4). Поэтому быстрое обновление поддерживающих клеток сопровождается быстрым восстановлением обоняния, что наблюдается в большинстве клинических случаев (рисунок 2). Достаточно ли повреждения или инактивации поддерживающих клеток обонятельного эпителия для того, чтобы вызвать функциональную недостаточность обоняния, и согласуется ли это с динамикой развития и особенностями anosмии, о которых сообщают пациенты с COVID-19? Чтобы

ответить на эти вопросы, необходимо иметь представление о множестве функций, которые выполняют поддерживающие клетки в обонятельном эпителии.

Вызывает ли коронавирус anosmia, избирательно повреждая поддерживающие клетки обонятельного эпителия? Ученые полагают, что поддерживающие клетки, входящие в состав периферической части обонятельного анализатора, обладают большим количеством функций. По-видимому, путем эндоцитоза они освобождают одорант-связывающие белки после передачи сигнала в нейроны, чтобы облегчить следующий цикл связывания рецепторов с одорантом, тем самым повышая порог чувствительности обонятельного рецептора [40, 111]. Поддерживающие клетки экспрессируют несколько монооксигеназ CYP450, которые участвуют в гидроксильровании и удалении токсичных летучих веществ [40]. Поддерживающие клетки также обеспечивают дополнительный приток в цилии обонятельных нейронов глюкозы, необходимой при высоких энергетических затратах, которыми характеризуется сигнальный каскад обонятельного пути [19, 125]. Кроме того, данные клетки поддерживают структурную целостность обонятельного эпителия [14, 48]. Таким образом, прослеживается тесная, как метаболическая, так и функциональная связь поддерживающих клеток с обонятельными нейронами и с передачей обонятельных сигналов (рисунок 4).

В одном из недавних исследований проводилось определение локализации SARS-CoV-2 в полости носа, а также прослеживалась динамика развития вирусной инфекции в клетках обонятельной системы [14]. В соответствии с полученными данными вирусные частицы обнаруживались исключительно в поддерживающих клетках и вызывали выраженные дегенеративные изменения в обонятельном эпителии, в том числе повсеместную гибель поддерживающих клеток и деградацию цилий обонятельных нейронов. Стремительная потеря поддер-

живающих клеток напоминала последствия обработки обонятельного эпителия сульфатом никеля в нейротоксических концентрациях — большинство аксонов обонятельных нейронов при этом оказались не затронуты, что свидетельствовало о сохранении жизнеспособности большинства обонятельных нейронов [14, 48]. Цилии нейронов начинали восстанавливаться в течение 7-10 дней после заражения [14]. Это позволяет предположить, что нарушение связывания одорантов со своими рецепторами сохраняется до полного структурного и функционального восстановления цилий обонятельных нейронов [64]. Поддерживающие клетки, по-видимому, необходимы для поддержания и нормального функционирования цилий, отходящих от обонятельной булавки (рисунок 4).

Соответственно, anosmia или гипосмия могут быть прямым следствием нарушения коронавирусом функций поддерживающих клеток, например, способности освобождать рецепторы от одорантов, или же эти симптомы являются побочным следствием инфекции, обусловленным вторичной метаболической или иной дисфункцией обонятельных нейронов, оставшихся без поддерживающих клеток. Поддерживающие клетки регенерируют после повреждения быстрее, чем обонятельные нейроны (рисунок 4) [102, 103], что теоретически объясняет, почему anosmia при COVID-19 обычно непродолжительна (рисунок 2).

Заманчиво было бы предположить, что аналогичную функцию поддерживающие клетки осуществляют и во вкусовых рецепторах, поскольку нарушения вкуса протекают с очень схожей динамикой (рисунок 2) [60; 120]. Тем не менее, пока нет исследований, подтверждающих эту гипотезу, а недавняя работа с использованием метода РНК-секвенирования не обнаружила значительной экспрессии ACE2 или TMPRSS2 во вкусовых сосочках мышей [132]. Последствия инфильтрации иммунными клетками, мигрирующими из базальной пластинки в обонятельный

эпителий, могут рассматриваться в качестве альтернативного или дополнительного фактора наряду с вызванным вирусом разрушением поддерживающих клеток. Было показано, что при инфицировании SARS-CoV-2 обонятельного эпителия млекопитающих и человека происходит его инфильтрация лимфоцитами и макрофагами [14, 69]. Этот процесс, судя по всему, сопровождается значительным повышением уровня провоспалительного цитокина, фактора некроза опухоли α [115]. Было высказано предположение, что опосредованное воспалением снижение экспрессии белка-рецептора одоранта может способствовать развитию anosмии при COVID-19 [96, 115, 138]. Потенциальная роль воспалительных процессов в развитии обонятельной дисфункции недавно была проанализирована в нескольких работах [82, 96].

Что любопытно, результаты этих трех исследований выглядят весьма противоречиво. Авторы двух из них утверждают, что вирус присутствует в некоторых обонятельных нейронах у человека и хомяка [69, 107], в то время как третье исследование показало, что у хомяка вирус присутствовал исключительно в поддерживающих клетках [14]. Как можно истолковать данное противоречие? В первых двух исследованиях не проводилось определение типов клеток обонятельного эпителия, в них лишь визуализировали вирус, а потому их выводы о том, что вирус находится в обонятельных нейронах, сомнительны. К тому же в работе [69] исследователи, по-видимому, ошибочно приняли косо срезы поддерживающие клетки за обонятельные нейроны, что показано на рисунке 4А данной статьи («булавы» слишком велики), и это было позже отмечено в [19]. Соответственно, данные, представленные в работах [69] и [107], согласуются с результатами исследования [14], в котором использовались метод двойного мечения тип-специфичными маркерами для безошибочной идентификации типов клеток обонятельного эпителия, содержащих вирус.

Почему у некоторых пациентов с COVID-19 наблюдается более длительная anosмия? В то время как у подавляющего большинства пациентов обоняние восстанавливается в течение 1-3 недель, имеются данные о том, что некоторые люди испытывают anosмию или гипосмию в течение нескольких месяцев или более продолжительного срока. Наиболее вероятное объяснение подобной продолжительности нарушений обоняния заключается в более обширном поражении сенсорного эпителия и более серьезном характере повреждений, в том числе гибели большего количества обонятельных нейронов. Степень поражения эпителия варьировала как в исследованиях, проведенных с участием людей, так и в экспериментальных работах на животных [14, 69].

Суммируя все вышесказанное, наиболее вероятно, что anosмия и гипосмия, наблюдаемые у пациентов с COVID-19, обусловлены инфицированием вирусом поддерживающих клеток и их гибелью, что не подразумевает обязательное инфицирование, повреждение и гибель обонятельных нейронов с последующей необходимостью их регенерации. Таким образом, четвертый сценарий, основанный на специфическом нарушении функции поддерживающих клеток, является наиболее вероятным объяснением развития временной обонятельной недостаточности у пациентов с COVID-19. Какими данными можно окончательно подтвердить эту гипотезу? С помощью гистологического исследования (биопсии) обонятельного эпителия, проведенного во время развития коронавирусной инфекции у человека, а также (в идеале) сравнения биопсий пациентов, заболевшие у которых протекает с anosмией и без этого симптома.

Потенциальное значение полученных выводов для ранней диагностики, оценки вирусной нагрузки и распространения вируса.

Авторы нескольких исследований сообщают, что в клетках эпителия полости носа, в частности, обонятельного эпителия, экспрессируется

большое количество белков ACE2 и TMPRSS2, необходимых новому коронавирусу для проникновения в клетки (таблица 2) [10, 11]. Наличие этих белков и их высокая экспрессия в эпителии полости носа, по-видимому, обуславливает более высокую вирусную нагрузку, чем, например, в слизистой оболочке полости рта или глотки [42, 69, 95, 130, 143]. Это, возможно, объясняет, почему потеря обоняния и вкуса происходит так внезапно и столь быстрыми темпами и почему эти нарушения зачастую остаются единственными симптомами у не имеющих других клинических проявлений пациентов с COVID-19. Результаты вышеупомянутых исследований также выявили, что первыми SARS-CoV-2 поражает именно поддерживающие клетки, и, судя по всему, именно они накапливают вирусные частицы, что приводит к высокой вирусной нагрузке [14, 42, 69, 95]. Знание о высоком уровне экспрессии белков ACE2 и TMPRSS2 в обонятельном эпителии, наряду с ожидаемо высокой вирусной нагрузкой в этой ткани, имеют практическое значение, так как влияют на выбор предпочтительного способа взятия мазков для тестирования на коронавирусную инфекцию. В мазке, взятом из зева, количество вирусных частиц может оказаться меньше, чем в мазке, взятом с эпителия полости носа, что необходимо учитывать в контексте чувствительности тестов и ложноотрицательных результатов [10, 15]. Необычно высокая вирусная нагрузка в эпителии полости носа также объясняет, почему многие пациенты с COVID-19, не имеющие других клинических проявлений, могут становиться суперраспространителями вируса и играть ключевую роль в его передаче [83]. Потеря обоняния является симптомом, мониторинг которого наиболее важен среди молодого и работающего населения, вносящего наибольший вклад в ускорение распространения вируса. Быстрое выявление инфицированных людей, например, путем использования мобильных приложений для мониторинга обоняния, может обеспечить

существенное снижение темпов распространения пандемии [73].

Аносмия как диагностический инструмент.

Поскольку у многих пациентов с новой коронавирусной инфекцией снижение обоняния и/или вкуса является единственным симптомом и поскольку эти нарушения развиваются достаточно рано, неоднократно высказывалось предположение, что хемосенсорная недостаточность может быть использована в качестве ценного критерия для скрининга и предварительной диагностики COVID-19 [8, 41, 87, 104, 114, 117, 138]. Такой метод скрининга является относительно дешевым, не занимает много времени и может быть дополнен последующим тестом на наличие в организме вирусных белков или РНК. К тому же данный подход гипотетически является более чувствительным, чем измерение температуры тела, особенно с учетом того факта, что у достаточно большого процента пациентов с COVID-19 в западных странах не отмечалось развития лихорадки [34]. Количественный анализ более чем 76000 пользователей приложения COVID-19 Symptom Study показал, что прогностическая способность такого критерия как потеря обоняния и вкуса выше, чем у критериев лихорадки или постоянного кашля [73]. Конечно, нет оснований рассматривать аносмию как патогномичный для COVID-19 симптом, поскольку она может развиваться при других заболеваниях вирусной и невирусной природы, но в случаях, когда необходим быстрый скрининг, весьма полезна возможность различать потенциально инфицированных и неинфицированных людей. Вышеприведенные предположения уже были протестированы рядом исследователей. Популяционный скрининг, проведенный Меппи и соавторами [72] посредством разработанного мобильного приложения, показал, что потеря обоняния и вкуса может быть включена в рутинный скрининг на COVID-19 и должна быть добавлена в список симптомов, подготавливаемый в настоящее время Всемирной организацией

здравоохранения. Кроме того, в настоящее время для самоконтроля чувствительности обоняния в целях обнаружения ранних признаков COVID-19 используются несколько других онлайн-платформ, включая платформу SmellTracker, разработанную в лаборатории Ноама Собеля (Noam Sobel).

Существуют данные, указывающие на то, что нарушение обоняния, вызванное поражением поддерживающих клеток, отличается от потери чувствительности, вызванной заложностью носа или повреждением обонятельных нейронов. Вероятно, это связано с терминирующей функцией поддерживающих клеток (очищением рецепторов от молекул-одорантов, по данным [40], что было описано выше). Следовательно, поражение клеток данного типа может преимущественно влиять на порог чувствительности (интенсивность запахов, [20, 96, 120, 127]). Необходимо учитывать и тот факт, что уровень экспрессии ACE2 не одинаков на всей протяженности обонятельного эпителия, а образует градиент с более высоким значением в эпителии задней части носовой полости и меньшим — в передней части [11]. Поскольку в расположении различных групп обонятельных рецепторов прослеживается определенная топография [98, 124], имеющая большое значение для восприятия некоторых запахов, в частности, приятных [53], можно предположить, что поражение коронавируса именно поддерживающих клеток сильнее всего сказывается на отдельных аспектах улавливания обонятельного сигнала и его последующего восприятия (к примеру, на интенсивности запаха, а также степени его притягательности). Более того, недавно у не имевших симптомов заболевания людей в очагах пандемии было зарегистрировано изменение хемосенсорных предпочтений [127]. Исследования в этом направлении могут способствовать описанию характерных особенностей гипосмии, которая может быть выявлена при тщательном обследовании пациентов. Если при этом станет возможной

клиническая дифференцировка аносмии, вызванной COVID-19, от других видов аносмии, исследователи и медицинские работники получат в свое распоряжение еще один ценный диагностический критерий. Несмотря на то, что имеющиеся на данный момент знания о комбинаторной схеме идентификации одорантов и кодирования сигнала в обонятельной системе млекопитающих не имеют прямого отношения к вышеописанной гипотезе, необходимо продолжать исследования в этом направлении, поскольку нам до настоящего времени не известны все ключевые механизмы, обеспечивающие распознавание запаха на молекулярном уровне.

Может ли SARS-CoV-2 проникать из полости носа в головной мозг? Проведенные исследования подтверждают присутствие вируса SARS-CoV-2 в ткани головного мозга и спинномозговой жидкости инфицированных людей [69, 74, 86, 135] и ряда животных (таблица 3) [50, 107, 113], но путь проникновения инфекции в головной мозг по-прежнему остается неизвестным. Существуют три гипотетических пути проникновения вируса: 1) нейрональный, вдоль черепных нервов (концевого, обонятельного, тройничного, лицевого, языкоглоточного, блуждающего); 2) сосудистый/системный, при проникновении в клетки эндотелия или лейкоциты, способные пересекать гематоэнцефалический барьер; 3) при проникновении в полости, контактирующие со спинномозговой жидкостью; либо возможно сочетание каких-либо из этих вариантов [13, 25, 63, 91, 143, 144]. В этом разделе мы сосредоточимся на возможных путях распространения вируса через решетчатую пластинку. Многие исследователи высказывают предположение, что вирусы SARS-CoV поражают мозг, следуя по обонятельному пути [4, 15, 33, 63, 68, 69, 78, 107, 118, 141, 144]. Чуть реже в статьях упоминается возможность прохождения по еще одному черепному нерву, который входит в мозг через решетчатую пластинку, а именно по концевому нерву. Именно обонятельный и кон-

Таблица 3

Генетически модифицированные модели мышей, экспрессирующие человеческий ACE2

Краткое название (Вставка 1)	Уровень экспрессии	Промотор	Сайт интеграции	Технология	SARS-CoV в головном мозге	Источник
«Мышь Tseng»	Высокая гиперэкспрессия	Искусственный CAG	Случайный	Микроинъекция экспрессионной кассеты	Не оценивалось	[116]
«Мышь Perlman»	Высокая гиперэкспрессия	Цитокератин K18	Случайный	Микроинъекция экспрессионной кассеты	Да	[68, 78]
«Мышь Qin»	Слабая гиперэкспрессия	Экзогенный мышинный ACE2	Случайный	Микроинъекция экспрессионной кассеты	Нет	[5, 139]
«Мышь Baric»	Высокая гиперэкспрессия	FOXJ1	Случайный	Микроинъекция экспрессионной кассеты	Да (но только у умерших мышей)	[50, 70]
«Мышь Sun»	Физиологический	Эндогенный мышинный ACE2	Нокин (локус ACE2)	Микроинъекция элементов CRISPR/Cas9	Да	[113]
«Мышь Zhao»	Преходящая гиперэкспрессия	Вирусный CMV	Нет интеграции с геномом хозяина	Рекомбинантная аденовирусная векторная трансдукция	Нет	[112]

цевой нервы на интуитивном уровне кажутся наиболее вероятными путями к головному мозгу, поскольку их нейроны являются единственными нейронами черепных нервов, периферические дендриты которых располагаются в полости носа, а следовательно имеют прямой контакт с вирусом, в то время как центральный аксон достигает мозга напрямую, без промежуточных синаптических контактов (с псевдоуниполярной ганглиозной клеткой), что характерно для других сенсорных систем. Четыре возможных пути из полости носа в головной мозг через решетчатую пластинку показаны на рисунке 6A-D.

Обонятельный нерв. К настоящему моменту не осталось сомнений, что большинство обонятельных нейронов не экспресси-

рует белки ACE2 и TMPRSS2 (таблица 2) [6, 10, 11, 18, 29, 38, 54]. Не было также получено никаких убедительных доказательств того, что обонятельные нейроны людей [69] или животных [14, 107] аккумулируют SARS-CoV-2, что вполне согласуется с вышеприведенным фактом. Но можем ли мы утверждать с полной уверенностью, что вирусы SARS-CoV не способны использовать обонятельный путь для проникновения в мозг, руководствуясь лишь тем, что нейроны обонятельных рецепторов не экспрессируют белки, необходимые вирусу для входа в клетку, или экспрессируют (TMPRSS2), но на очень низком уровне? К сожалению, нет. Существуют косвенные доказательства того, что вирусы SARS могут выходить за пределы поддерживающих клеток и дости-

гать головного мозга. Рассмотрим несколько потенциальных механизмов, объясняющих возможность подобного перемещения. Известно, что вирус может проникать и проникает в поддерживающие клетки [14]. Вместе с тем главный вопрос заключается в следующем: каким образом вирус перемещается из поддерживающих клеток либо в обонятельные нейроны, либо к другим клеткам или структурам, имеющим контакт со спинномозговой жидкостью? Является ли близкое соседство достаточным условием для переноса SARS-CoV-2 между разными типами клеток, не образующих синаптический контакт (рисунок 4)? Если это действительно так, то вирус может использовать органелльный транспорт (экзосомный путь) между поддерживающими клетками и нейронами, который был обнаружен между клетками-донорами и клетками-реципиентами в других модельных системах [97]. Еще один возможный механизм транспорта был предложен DosSantos и соавторами [23] на основании данных о том, что некоторые стволовые клетки обонятельного эпителия экспрессируют небольшое количество ACE2 [11, 26, 29, 56]. Возможно, как минимум теоретически, что вирус может перемещаться из поддерживающих клеток в стволовые клетки, которые затем развиваются в незрелые обонятельные нейроны, а когда те превращаются в зрелые обонятельные нейроны (с аксонами, достигающими до обонятельной луковицы), они оказываются способными к переносу вируса непосредственно в обонятельную луковицу и за ее пределы (рисунок 6А).

Концевой нерв (Нулевой черепно-мозговой нерв). Характерной чертой всех млекопитающих является наличие нейронов, тела которых рассеяны вдоль обонятельного нерва и обонятельной луковицы и которые, как принято считать, обладают хемосенсорными и/или вегетативными/эндокринными функциями, включая регуляцию секреции слизи в слизистой оболочке полости носа. Они соединяют эпителий поло-

сти носа с нервными центрами, расположенными каудальнее обонятельной луковицы: в медиальном переднем мозге (перегородке), преоптической области и гипоталамусе [57]. Эти нейроны относительно малочисленны у человека (30-1500 клеток); у некоторых морских млекопитающих их гораздо больше (10000-20000) [57, 81]. Экспрессируют ли эти клетки ACE2 или TMPRSS2, в настоящее время неизвестно, но наличие экспрессии ACE2 можно ожидать, основываясь на предполагаемой функции регуляции кровотока у морских млекопитающих [81]. Известно, что у мышей клетки концевого нерва иннервируют не только кровеносные сосуды (включая фенестрированные капилляры) — подобно циркумвентрикулярным органам, но некоторые из них также непосредственно контактируют с субарахноидальным пространством [47]. Эти характеристики описывают концевой нерв как практически идеальный проводник для транспорта SARS-CoV-2 в каудальные центры головного мозга, в спинномозговую жидкость и в сосудистую систему (рисунок 6В), особенно если присутствует экспрессия белков ACE2 и TMPRSS2. Участки головного мозга, с которыми контактирует концевой нерв, включая гипоталамус, в свою очередь могут распространять вирус по паренхиме головного мозга посредством нейронов, экспрессирующих ACE2 [77, 85]. Ранее в отношении SARS-CoV-1 было показано, что данный вирус способен накапливаться в гипоталамусе людей и животных [36, 78].

Пространства, содержащие спинномозговую жидкость. Спинномозговая жидкость (ликвор) через решетчатую пластинку попадает в лимфатические сосуды, и это пространство находится в непосредственной близости от обонятельных нервов и между ними [80]. Хотя движение ликвора в основном направлено от головного мозга к полости носа, вполне возможен и ток в противоположном направлении, что было описано в литературе [65]. Вещества, проникающие через эпителий полости носа и достигающие собственной

пластинки слизистой оболочки, либо всасываются в сосудистую сеть, либо проникают в промежутки между периневральными оболочками, окружающими обонятельный нерв, и таким образом попадают в мозг и ликвор [65], как показано на рисунке 6С.

Сосудистая система. Вокруг носовых ходов расположена густая система кровеносных сосудов. Попадая в кровеносные сосуды, вещества могут пересечь гематоэнцефалический барьер в циркумвентрикулярных органах или попасть в головной мозг напрямую из полости носа, как было описано выше. Считается, что наиболее быстрый транспорт от эпителия полости носа к обонятельной луковице и стволу мозга обеспечивается циркуляцией интерстициальной жидкости в периваскулярных пространствах мозговых кровеносных сосудов, а не внутриклеточным транспортом по черепным нервам [65]. Циркумвентрикулярные органы, как показано на рисунке 6D, могут захватывать вирус из сосудистой сети посредством специализированных клеток, таницитов, экспрессирующих ACE2 [77].

Выводы исследований, проведенных на животных моделях. Как известно из результатов исследований, проведенных на животных моделях, различные вирусы используют разные пути и их сочетания для проникновения в головной мозг из других тканей и органов [25, 89, 91]. Некоторые вирусы перемещаются от нейрона к нейрону, используя anterograde и retrograde аксональный транспорт, продвижение с помощью которого между двумя связанными нейронами занимает приблизительно один день [25, 78]. В то же время другие вирусы могут проникать в пространства, содержащие спинномозговую жидкость, например, через отверстия решетчатой пластинки, откуда быстро распространяются по всем желудочкам головного мозга и поражают нейроны, в том числе и те, которые не входят в обонятельную систему [78, 91].

При искусственной сверхэкспрессии человеческого ACE2 в клетках мыши с исполь-

зованием промотора цитокератина K18 (см. вставку 1) вирус SARS-CoV-1 быстро инфицировал головной мозг вскоре после интраназального введения [68, 78]. Смерть инфицированных мышей при этом наступала менее чем через неделю с момента инфицирования мозга, по-видимому, из-за гибели пораженных вирусом нейронов в стволе мозга. Поскольку цитокератин K18 экспрессируется в поддерживающих клетках, но не в обонятельных нейронах [103], в этом эксперименте вирус SARS, вероятно, распространился через поддерживающие клетки, так как из-за сверхэкспрессии они содержали большое количество белка ACE2. Интересно, что перемещение SARS-CoV-1 из полости носа в ствол мозга нельзя объяснить исключительно транспортом между обонятельными нейронами, поскольку в некоторых случаях не наблюдалось поражение обонятельной луковицы [68], а также потому, что перемещение происходило слишком быстро, и вирус поражал нейроны, не входящие в обонятельную систему [78].

Принимая во внимание все вышеизложенное, мы сочли возможным расширить гипотезу, предложенную Li и соавторами [63]. Поскольку поддерживающие клетки встречаются по всей толщине обонятельного эпителия, SARS-CoV-2 может проникать в собственную пластинку слизистой оболочки и поступать в ликворные пространства внутри решетчатой пластинки, а затем быстро распространяться по всей желудочковой системе, преимущественно поражая типы клеток, близкие к желудочковой эпендиме (например, дорсальный шов в стволе мозга, нейроны гипоталамуса и базальных ганглиев), и лишь в редких случаях достигая частей мозга, удаленных от желудочковой системы (например, мозжечка). Наша расширенная гипотеза согласуется как с результатами исследований с участием людей [69, 77], так и с данными, полученными на животных моделях, в которых для различных вирусов, включая коронавирусы, было продемонстрировано явление нейротропности [89, 78].

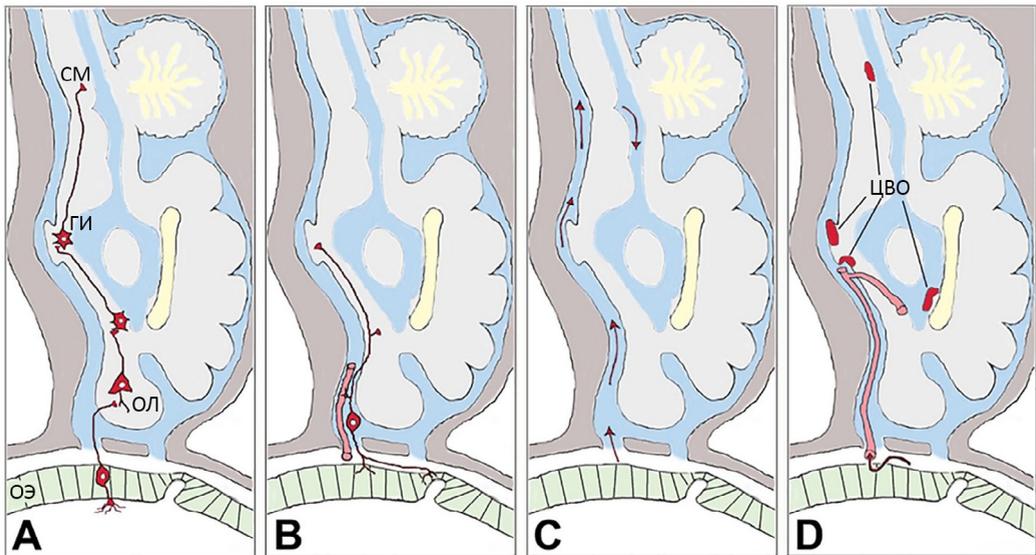


Рисунок 6. Четыре гипотетических пути прохождения вируса SARS-CoV-2 из полости носа в головной мозг через решетчатую пластинку. (А) Обонятельные пути. (В) Терминальный нерв. (С) Спинномозговая жидкость. (D) Сосудистая сеть. СМ, ствол мозга; ЦВО, циркумвентрикулярные органы; ГИ, гипоталамус; ОЛ, обонятельная луковица; ОЭ, обонятельный эпителий.

Обобщение результатов экспериментальных и клинических исследований.

В недавнем исследовании был проведен анализ частоты выявления SARS-CoV-2 в различных областях головного мозга у пациентов с COVID-19 [69]. Хотя это исследование не анализировало динамику развития инфекции, а оценивала только ее итог, полученные данные интересно сравнить с другой работой, в которой вирус SARS-CoV-1 был выявлен в ядрах головного мозга животных [68, 78]. Особый интерес представляет тот факт, что у людей в большинстве исследованных случаев, несмотря на наиболее высокие уровни вирусной нагрузки в слизистой обонятельного эпителия [69], вирус гораздо чаще обнаруживался в продолговатом мозге, чем в обонятельной луковице, что говорит не в пользу гипотезы о переносе вируса от нейрона к нейрону по обонятельному нерву, а скорее согласуется с гипотезой о распространении вирусных частиц через ликвор, как это было показано в исследованиях на животных [68, 78]. Упомянутые исследования, проводившиеся на мышах, также

пролили свет на динамику и последовательность распространения вируса по участкам головного мозга после проникновения из полости носа [78]. Представляет интерес тот факт, что проникновению вируса в обонятельную луковицу не предшествовало прохождение через другие участки, как можно было бы ожидать в случае транспорта вируса из обонятельных нейронов последовательно в митральные клетки, а затем в мишени второго и третьего порядка в обонятельной луковице. Скорее вирус появлялся одновременно в обонятельной луковице, ядрах шва продолговатого мозга и в нейронах гипоталамуса и базальных ганглиев [78], что может косвенно свидетельствовать в пользу того, что нейрон-нейронный транспорт не является единственным путем распространения вируса в головном мозге. Сходным образом у пациентов с COVID-19 и высокой вирусной нагрузкой в обонятельном эпителии большие количества вируса чаще обнаруживались в продолговатом мозге, нежели в обонятельной луковице, а случаев поражения обо-

нятельной луковицы было отмечено столько же, сколько и случаев вовлечения ганглия тройничного нерва [69]. Учитывая результаты исследования динамики распространения вируса на примере мышей, по имеющимся в настоящее время данным можно предположить распространение вируса из обонятельного эпителия через решетчатую пластинку в головной мозг. Но в дополнение к anterogradному транспорту по аксонам в нейроны обонятельной луковицы второго порядка вирус также, по-видимому, использует и другой путь. Вероятно, этот путь в качестве проводников включает ликворные пространства, прободающие решетчатую кость по пути прохождения волокон обонятельных нервов, а также каналы, образованные обкладочными нейроэпителиальными клетками [15, 63, 80, 123], или клетки концевой нерва (рисунок 6B). Доступ к спинномозговой жидкости позволил бы вирусу быстро распространяться по всей желудочковой системе, достигая ближайших ядер, расположенных в перивентрикулярном пространстве, то есть ядер шва и гипоталамуса — именно для этих участков Netland и соавторы [78] описывают большое скопление вирусных частиц, сопровождающееся поражением обонятельной луковицы. Большую ценность для определения точного пути проникновения SARS-CoV-2 в головной мозг представляют животные модели с физиологическим уровнем экспрессии человеческого ACE2 (вставка 1).

Способен ли коронавирус проникать в клетку и транспортироваться далее без использования белка ACE2? При интерпретации результатов описанного выше исследования необходимо также учитывать, что новый коронавирус может использовать ACE2-независимый транспорт между поддерживающими клетками и обонятельными нейронами. SARS-CoV-1 и другие коронавирусы, помимо своего основного высокоаффинного рецептора, могут также использовать дополнительные низкоаффинные корцепторы. Например, было показано, что альтернативными рецепторами SARS-CoV-1 в организме хозяина могут быть гликопротеины CD209 [46]. SARS-CoV-2 для проникновения в некоторые типы клеток может использовать CD147 [128]. Хотя обонятельные нейроны не экспрессируют или экспрессируют очень малое количество ACE2, в них, по данным многочисленных исследований с использованием методов микроматричного анализа и РНК-секвенирования, наблюдается экспрессия CD147 [56, 79, 99]. Таким образом, существует вероятность, что некоторые вирусные частицы транспортируются от поддерживающих клеток к обонятельным нейронам посредством CD147-зависимого пути. В качестве еще одной альтернативы вирус может использовать экзосомный путь, который, как известно, позволяет вирусам распространяться от одной клетки к другой [97]. Более того, возможно,

Вставка 1. Изучение нейротропности коронавируса на моделях генетически модифицированных мышей.

Основной моделью для изучения COVID-19 являются мыши, экспрессирующие человеческую протеазу ACE2, рецептор SARS-CoV-1 и SARS-CoV-2. Во время эпидемии SARS было разработано несколько таких моделей. Первой и наиболее известной стала модель лаборатории Стэнли Перлмана (Stanley Perlman), в которой сверхэкспрессия человеческого ACE2 была достигнута с помощью эпителиально-специфического промотора K18 [68]. Другая линия мышей, выведенная в Китайской академии медицинских наук [139], характеризуется более близкой к физиологическому уровню экспрессией человеческого ACE2, что, вероятно, было достигнуто за счет использования эндогенного ACE2-промотора мышей для контроля над экспрессией гена. К сожалению, эта линия не является коммерчески доступной. Третья модель, использующая человеческий ACE2, была разработана в лаборатории Ральфа Барика (Ralph Baric) [70]. В этой линии мышей человеческий ACE2 сверхэкспрессировался под контролем специфичного для реснитчатого эпителия легких промотора FOXJ1. В недавнем исследовании проводили интраназальное за-

ражение SARS-CoV-2 мышей линии, выведенной в лаборатории Ральфа Барика. По результатам работы был сделан вывод, что симптомы, наблюдаемые у этих мышей, сходны с симптомами COVID-19 у людей [50]. В отличие от линии мышей лаборатории Перлмана большинство зараженных животных выздоравливали, и у них, за исключением нескольких погибших особей, не происходило накопление вирусных частиц в головном мозге. Другая модель, в которой сверхэкспрессия ACE2 у мышей достигалась под контролем сильного искусственного промотора CAG, была разработана в лаборатории Ценга (Tseng). Однако, все три описанные модели, характеризующиеся сверхэкспрессией человеческого ACE2, не лишены возможных артефактов, вызванных случайной интеграцией трансгена в геном мыши, а разные паттерны экспрессии человеческого ACE2 в обонятельном эпителии их клеток, возможно, объясняются использованием разных промоторов (таблица 3). Транскриптомный анализ показал, что промотор K18, используемый в случае линии мышей лаборатории Перлмана, инициирует наиболее высокую экспрессию ACE2 в поддерживающих клетках обонятельного эпителия, в то время как промотор FOXJ1, используемый в модели Барика, вероятно, опосредует более высокую экспрессию в нейронах. Следует отметить, однако, что ни одна из моделей, разработанных для изучения SARS-CoV-1, не позволила получить пространственно-временную картину экспрессии человеческого ACE2, идентичную экспрессии эндогенного ACE2 мыши. Следовательно, ни одна из этих моделей не обладает достаточной реалистичностью для проведения экспериментов по определению точного маршрута распространения SARS-CoV-2 по обонятельному пути.

Недавно Сан (Sun) с группой исследователей разработали давно ожидаемую ACE2 гуманизованную нокин-модель с использованием технологии CRISPR/Cas9 [113]. Мыши этой линии экспрессируют человеческий ACE2 под контролем эндогенного промотора, а вставка трансгена произведена по локусу мышинового ACE2. Теоретически это должно обеспечивать экспрессию человеческого ACE2 на уровне и с пространственно-временными характеристиками экспрессии эндогенного мышинового ACE2. При интраназальном введении SARS-CoV-2 мышам с человеческим ACE2 высокий уровень вирусной нагрузки выявлялся не только в легких, но и в головном мозге [113]. При использовании некоторых, но не всех моделей наблюдалось присутствие SARS-CoV в головном мозге (таблица 3), но до настоящего момента путь вируса к мозгу был исследован только на линии мышей Перлмана [78]. Можно ожидать, что вскоре будут проведены исследования и на других линиях мышей, которые позволят выяснить, могут ли вирусные частицы переноситься из обонятельного эпителия в мозг по аксонам обонятельных нейронов или альтернативными способами. Эти исследования будут выглядеть наиболее убедительно при использовании линий мышей, экспрессирующих человеческий ACE2 под контролем эндогенных промоторов, подобных описанным выше.

Недавно Sun и соавторами [112] был представлен еще один подход к созданию новой модели для исследования COVID-19. Авторы показали, что временное повышение (до достаточного уровня) экспрессии человеческого ACE2 в клетках мышей может быть достигнуто с помощью трансдукции рекомбинантным аденовирусным вектором. Использованный вирусный промотор CMV стимулирует экспрессию человеческого ACE2, в основном, в респираторном эпителии, поэтому исследователи наблюдали исключительно легочные симптомы, тогда как развития неврологических не отмечалось. Для изучения возможного поражения коронавируса нервной системы на модели мышей, экспрессирующих человеческий ACE2, необходимо использовать другой промотор, синапсин 1. Преимущество такого подхода заключается в том, что для создания этой модели не требуется трудоемкая селекция.

Мы ожидаем, что вскоре будет создано несколько линий мышей, характеризующихся экспрессией человеческого ACE2 в так называемой “безопасной зоне”, локусе ROSA26. Внедрение гена ACE2 в этот локус исключит риск появления артефактов, ассоциированных с воздействием трансгена на экспрессию близлежащих генов [31]. Стратегия с использованием ROSA26 также позволит стимулировать экспрессию человеческого ACE2 в клетках мышей с применением различных промоторов, включая эндогенный про-

мотор ROSA26, сильные искусственные промоторы и тканеспецифичные промоторы. Так, в клеточных линиях мышей, у которых синтез рекомбиназы Cre находится под контролем тканеспецифичных промоторов, возможно добиться тканеспецифичной экспрессии человеческого ACE2 после пересечения границы ROSA26-hACE2, содержащей стоп-кодон, фланкированный сайтами loxP. Кроме того, создание рекомбинантного вируса SARS-CoV-2, содержащего рекомбиназу Cre, позволит отслеживать инфицирование клеток *in vivo*, так как экспрессия флуоресцентного маркерного белка в клетках зараженной мыши станет возможной только после удаления стоп-кодона рекомбиназой Cre. Для изучения COVID-19 необходимо иметь несколько оптимальных мышиных моделей. Некоторые генетически модифицированные линии удобны для тестирования вакцин и лекарственных препаратов, тогда как другие линии больше подходят для изучения воздействия SARS-CoV-2 на нервную систему. Мы полагаем, что вышеупомянутые мышиные модели вскоре внесут значительный вклад в понимание молекулярных механизмов обонятельной недостаточности, а также аксонального транспорта и поражения головного мозга при COVID-19.

сам SARS-CoV-2 стимулирует экспрессию ACE2 в тканях хозяина [77, 142], что еще сильнее затрудняет задачу исследователей при идентификации ассоциированных с развитием инфекции типов клеток и потенциальных путей ее распространения.

Возможное влияние вирусного поражения головного мозга на развитие нейродегенеративных заболеваний. После проникновения в мозг вирус способен сохраняться в нем в течение многих лет, и такое длительное присутствие может привести к воспалению, которое, как принято считать, играет немаловажную роль в развитии хронических неврологических заболеваний [21, 25]. Это можно рассматривать как еще один дополнительный фактор, определяющий важность проведения исследований, которые позволят определить, возможно ли проникновение SARS-CoV-2 в головной мозг через решетчатую пластинку и каков его механизм. У пациентов с COVID-19 могут наблюдаться различные неврологические симптомы [67, 129]. Длительное присутствие вируса в головном мозге может привести к воспалению и, возможно, инициировать развитие или усугубить течение уже имеющихся хронических неврологических заболеваний, таких как рассеянный склероз и болезнь Паркинсона [21, 25, 105]. Необходимо учитывать возможность транспорта вируса из полости носа в головной мозг наряду с другими потенциальными маршрутами SARS-CoV-2 от перифе-

рии к мозгу [4, 15, 23, 63]. Учитывая, что для обонятельного эпителия характерен самый высокий в полости носа уровень экспрессии белков, необходимых для проникновения SARS-CoV-2 в клетки, и тот факт, что он является наиболее уязвимой структурой при заражении воздушно-капельным путем, исследователям-неврологам следует со всей серьезностью отнестись к возможности инфицирования головного мозга SARS-CoV-2 посредством проникновения из полости носа.

Заключение. Таким образом, обонятельная/вкусовая недостаточность у пациентов с COVID-19 представляет собой серьезную проблему из-за стремительности развития, очень высокой вирусной нагрузки в тканях и возможности превращения носителей в суперраспространителей инфекции, а также из-за потенциального проникновения вируса из полости носа в головной мозг. С другой стороны, она представляет собой полезный диагностический критерий, так как аноскопию можно использовать для быстрого скрининга с целью раннего выявления носителей нового коронавируса, не имеющих других симптомов инфекции. Формирование новой области исследований связано с появлением гипотезы о том, что различия в распространенности хемосенсорных дефектов могут быть вызваны генетическими факторами, например, вариациями в степени сродства рецептора ACE2 к вирусу, которые, следовательно, могут определять инфекционность

вируса и темпы его распространения. Причину межпопуляционных различий в этом отношении еще предстоит проверить в будущих исследованиях, но, если высказанные гипотезы подтвердятся, это поспособствует выявлению наиболее уязвимых к COVID-19 популяций, а также поможет подобрать наиболее эффективные меры по противодействию пандемии, учитывающие различия в инфекционности вируса для разных групп людей. Вопрос о том, способен ли SARS-CoV-2 распространяться из полости носа в головной мозг, особенно при длительном персистировании инфекции, требует дальнейшего изучения и является принципиально важным для точной оценки краткосрочных и долгосрочных последствий вирусного поражения головного мозга.

Благодарности: Авторы выражают благодарность Маттиасу Бохтлеру (Международный

институт молекулярной и клеточной биологии, Варшава) за полезные комментарии.

Вклад авторов: Оба автора внесли равный вклад в написание данной статьи.

Заявление о конфликте интересов: Авторы заявили об отсутствии потенциальных конфликтов интересов, связанных с исследованием, написанием и/или публикацией данной статьи.

Финансирование: Авторы сообщили о следующих источниках финансовой поддержки для исследования, написания и/или публикации данной статьи: Работа была поддержана программой ID-UB «Excellence Initiative — Research University» Университета Николая Коперника и Национальным институтом здоровья. CSvV поддерживается грантом Национального института общих медицинских наук (GM103554). Спонсоры не принимали участия в подготовке, рецензировании, утверждении рукописи или принятии решения о подаче рукописи в журнал для публикации.

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

1. Agyeman AA, Chin KL, Landersdorfer CB, et al. *Smell and Taste Dysfunction in Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis*. Mayo Clin Proc. **2020**;95(8):1621-1631. DOI: 10.1016/j.mayocp.2020.05.030
2. Aragão MFV, Leal MC, Cartaxo Filho OQ, et al. *Anosmia in COVID-19 Associated with Injury to the Olfactory Bulbs Evident on MRI*. AJNR Am J Neuroradiol. **2020**;41(9):1703-1706. DOI: 10.3174/ajnr.A6675
3. Asselta R, Paraboschi EM, Mantovani A, Duga S. *ACE2 and TMPRSS2 variants and expression as candidates to sex and country differences in COVID-19 severity in Italy*. Aging. **2020**;12(11):10087-10098
4. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. *Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms*. ACS Chem Neurosci. **2020**;11(7):995-998. DOI: 10.1021/acscchemneuro.0c00122
5. Bao L, Deng W, Huang B, et al. *The pathogenicity of SARS-CoV-2 in hACE2 transgenic mice*. Nature. **2020**;583(7818):830-833. DOI: 10.1038/s41586-020-2312-y
6. Baxter BD, Larson ED, Feinstein P, et al. *Transcriptional profiling reveals TRPM5-expressing cells involved in viral infection in the olfactory epithelium*. bioRxiv. **2020**;2020.05.14.096016. DOI: 10.1101/2020.05.14.096016
7. Benetti E, Tita R, Spiga O, et al. *ACE2 gene variants may underlie interindividual variability and susceptibility to COVID-19 in the Italian population*. MedRxiv. **2020**. DOI: 10.1101/2020.04.03.20047977
8. Bénétiz F, Le Turnier P, Declerck C, et al. *Utility of hyposmia and hypogeusia for the diagnosis of COVID-19*. Lancet Infect Dis. **2020**;20(9):1014-1015. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30297-8
9. Bertlich M, Stihl C, Weiss BG, et al. *Characteristics of impaired chemosensory function in hospitalized COVID-19 Patients*. Preprint SSRN. **2020**. DOI: 10.2139/ssrn.3576889
10. Bilinska K, Jakubowska P, von Bartheld CS, Butowt R. *Expression of the SARS-CoV-2 entry proteins ACE2 and TMPRSS2, in cells of the olfactory epithelium: identification of cell types and trends with age*. ACS Chem Neurosci. **2020**;11(11):1555-1562. DOI: 10.1021/acscchemneuro.0c00210

11. Brann DH, Tsukahara T, Weinreb C, et al. *Non-neural expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory epithelium suggests mechanisms underlying anosmia in COVID-19 patients.* Sci Adv. **2020**;6(31):eabc5801. DOI: 10.1126/sciadv.abc5801
12. Brann JH, Firestein SJ. *A lifetime of neurogenesis in the olfactory system.* Front Neurosci. **2014**;8:182. DOI: 10.3389/fnins.2014.00182
13. Briguglio M, Bona A, Porta M, et al. *Disentangling the Hypothesis of Host Dysosmia and SARS-CoV-2: The Bait Symptom That Hides Neglected Neurophysiological Routes.* Front Physiol. **2020**;11:671. DOI: 10.3389/fphys.2020.00671
14. Bryche B, Deliot ASA, Murri S, et al. *Massive transient damage of the olfactory epithelium associated with infection of sustentacular cells by SARS-CoV-2 in golden Syrian hamsters.* Preprint bioRxiv. **2020**. DOI: 10.1101/2020.06.16.151704
15. Butowt R, Bilinska K. *SARS-CoV-2: olfaction, brain infection and the urgent need for clinical samples allowing earlier virus detection.* ACS Chem Neurosci. **2020**;11(9):1200-1203. DOI: 10.1021/acscchemneuro.0c00172
16. Cao Y, Li L, Feng Z, et al. *Comparative genetic analysis of the novel coronavirus (2019-nCoV/SARS-CoV-2) receptor ACE2 in different populations.* Cell Discov. **2020**;6:11. DOI: 10.1038/s41421-020-0147-1
17. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. *Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan China: a descriptive study.* Lancet. **2020**;395(10223):507-513. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7
18. Chen M, Shen W, Rowan NR, et al. *Elevated ACE2 expression in the olfactory neuroepithelium: implications for anosmia and upper respiratory SARS-CoV-2 entry and replication.* Preprint bioRxiv. **2020**. DOI: 10.1101/2020.05.08.084996
19. Cooper KW, Brann DH, Farruggia MC, et al. *COVID-19 and the Chemical Senses: Supporting Players Take Center Stage.* Neuron. **2020**;107(2):219-233. DOI: 10.1016/j.neuron.2020.06.032
20. Dell'Era V, Farri F, Garzaro G, et al. *Smell and taste disorders during COVID-19 outbreak: Cross-sectional study on 355 patients.* Head Neck. **2020**;42(7):1591-1596. DOI: 10.1002/hed.26288
21. Desforges M, Le Coupanec A, Dubeau P, et al. *Human Coronaviruses and Other Respiratory Viruses: Underestimated Opportunistic Pathogens of the Central Nervous System?* Viruses. **2019**;12(1):14. DOI: 10.3390/v12010014
22. Dos Santos NPC, Khayat AS, Rodrigues JCG, et al. *TMPRSS2 variants and their susceptibility to COVID-19: focus in East Asian and European populations.* MedRxiv Preprint. **2020**. DOI: 10.1101/2020.06.09.20126680
23. DosSantos MF, Devalle S, Aran V, et al. *Neuromechanisms of SARS-CoV-2: A Review.* Front Neuroanat. **2020**;14:37. DOI: 10.3389/fnana.2020.00037
24. Doty RL, Mishra A. *Olfaction and its alteration by nasal obstruction, rhinitis, and rhinosinusitis* [published correction appears in Laryngoscope 2001 Sep;111(9):1673]. Laryngoscope. **2001**;111(3):409-423. DOI: 10.1097/00005537-200103000-00008
25. Dubé M, Le Coupanec A, Wong AHM, et al. *Axonal Transport Enables Neuron-to-Neuron Propagation of Human Coronavirus OC43.* J Virol. **2018**;92(17):e00404-18. DOI: 10.1128/JVI.00404-18
26. Durante MA, Kurtenbach S, Sargi ZB, et al. *Single-cell analysis of olfactory neurogenesis and differentiation in adult humans.* Nat Neurosci. **2020**;23(3):323-326. DOI: 10.1038/s41593-020-0587-9
27. Severe Covid-19 GWAS Group, Ellinghaus D, Degenhardt F, et al. *Genomewide Association Study of Severe Covid-19 with Respiratory Failure.* N Engl J Med. **2020**;383(16):1522-1534. DOI: 10.1056/NEJMoa2020283
28. Eliezer M, Hautefort C, Hamel AL, et al. *Sudden and Complete Olfactory Loss of Function as a Possible Symptom of COVID-19.* JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. **2020**;146(7):674-675. DOI: 10.1001/jamaoto.2020.0832
29. Fodoulian L, Tuberosa J, Rossier D, et al. *SARS-CoV-2 receptor and entry genes are expressed by sustentacular cells in the human olfactory neuroepithelium.* BioRxiv preprint. **2020**. DOI: 10.1101/2020.03.31.013268
30. Forster P, Forster L, Renfrew C, Forster M. *Phylogenetic network analysis of SARS-CoV-2 genomes.* Proc Natl

- Acad Sci U S A. **2020**;117(17):9241-9243. DOI: 10.1073/pnas.2004999117
31. Friedrich G, Soriano P. *Promoter traps in embryonic stem cells: a genetic screen to identify and mutate developmental genes in mice*. *Genes Dev.* **1991**;5(9):1513-1523. DOI: 10.1101/gad.5.9.1513
 32. Gane SB, Kelly C, Hopkins C. *Isolated sudden onset anosmia in COVID-19 infection. A novel syndrome?* *Rhinology.* **2020**;58(3):299-301. DOI: 10.4193/Rhin20.114.
 33. Gilani S, Roditi R, Naraghi M. *COVID-19 and anosmia in Tehran, Iran*. *Med Hypotheses.* **2020**;141:109757. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.109757
 34. Grant MC, Geoghegan L, Arbyn M, et al. *The prevalence of symptoms in 24,410 adults infected by the novel coronavirus (SARS-CoV-2; COVID-19): A systematic review and meta-analysis of 148 studies from 9 countries*. *PLoS One.* **2020**;15(6):e0234765. DOI: 10.1371/journal.pone.0234765
 35. Grubaugh ND, Hanage WP, Rasmussen AL. *Making sense of mutation: what D614G means for the COVID-19 pandemic remains unclear*. *Cell.* **2020**. DOI: 10.1016/j.cell.2020.06.040
 36. Gu J, Gong E, Zhang B, et al. *Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS*. *J Exp Med.* **2005**;202(3):415-424. DOI: 10.1084/jem.20050828
 37. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. *Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China*. *N Engl J Med.* **2020**;382(18):1708-1720. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032
 38. Gupta K, Mohanty SK, Kalra S, et al. *The molecular basis of loss of smell in 2019-nCoV infected individuals*. *Research Square Preprint.* **2020**. DOI: 10.21203/rs.3.rs-19884/v1
 39. Hannum ME, Ramirez VA, Lipson SJ, et al. *Objective sensory testing methods reveal a higher prevalence of olfactory loss in COVID-19-positive patients compared to subjective methods: a systematic review and meta-analysis*. *MedRxiv preprint.* **2020**. DOI: 10.1101/2020.07.04.20145870.
 40. Heydel JM, Coelho A, Thiebaud N, et al. *Odorant-binding proteins and xenobiotic metabolizing enzymes: implications in olfactory perireceptor events*. *Anat Rec (Hoboken).* **2013**;296(9):1333-1345. DOI: 10.1002/ar.22735
 41. Hopkins C, Surda P, Kumar N. *Presentation of new onset anosmia during the COVID-19 pandemic*. *Rhinology.* **2020**;58(3):295-298. DOI: 10.4193/Rhin20.116
 42. Hou YJ, Okuda K, Edwards CE, et al. *SARS-CoV-2 Reverse Genetics Reveals a Variable Infection Gradient in the Respiratory Tract*. *Cell.* **2020**;182(2):429-446.e14. DOI: 10.1016/j.cell.2020.05.042
 43. Hummel T, Whitcroft KL, Andrews P, et al. *Position paper on olfactory dysfunction*. *Rhinol Suppl.* **2017**;54(26):1-30. DOI: 10.4193/Rhino16.248
 44. Hwang CS. *Olfactory neuropathy in severe acute respiratory syndrome: report of A case*. *Acta Neurol Taiwan.* **2006**;15(1):26-28.
 45. Irvin JD, Viau JM. *Safety profiles of the angiotensin converting enzyme inhibitors captopril and enalapril*. *Am J Med.* **1986**;81(4C):46-50. DOI: 10.1016/0002-9343(86)90945-9
 46. Jeffers SA, Tusell SM, Gillim-Ross L, et al. *CD209L (L-SIGN) is a receptor for severe acute respiratory syndrome coronavirus*. *Proc Natl Acad Sci U S A.* **2004**;101(44):15748-15753. DOI: 10.1073/pnas.0403812101
 47. Jennes L. *The nervus terminalis in the mouse: light and electron microscopic immunocytochemical studies*. *Ann N Y Acad Sci.* **1987**;519:165-173. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1987.tb36295.x
 48. Jia C, Roman C, Hegg CC. *Nickel sulfate induces location-dependent atrophy of mouse olfactory epithelium: protective and proliferative role of purinergic receptor activation*. *Toxicol Sci.* **2010**;115(2):547-556. DOI: 10.1093/toxsci/kfq071
 49. Jia Y, Shen G, Zhang Y, et al. *Analysis of the mutation dynamics of SARS-CoV-2 reveals the spread history and emergence of RBD mutant with lower ACE2 binding affinity*. *BioRxiv preprint.* **2020**. DOI: 10.1101/2020.04.09.034942
 50. Jiang RD, Liu MQ, Chen Y, et al. *Pathogenesis of SARS-CoV-2 in transgenic mice expressing human angiotensin-converting enzyme 2*. *Cell.* **2020**;182(1):50-58.e8. DOI: 10.1016/j.cell.2020.05.027

51. Karimi-Galougahi M, Yousefi-Koma A, Bakhshayeshkaram M, et al. *18FDG PET/CT scan reveals hypoactive orbitofrontal cortex in anosmia of COVID-19*. Acad Radiol. **2020**;27(7):1042-1043. DOI: 10.1016/j.acra.2020.04.030
52. Kaye R, Chang CWD, Kazahaya K, et al. *COVID-19 anosmia reporting tool: initial findings*. Otolaryngol Head Neck Surg. **2020**;163(1):132-134. DOI: 10.1177/0194599820922992
53. Kermen F, Midroit M, Kuczewski N, et al. *Topographical representation of odor hedonics in the olfactory bulb*. Nat Neurosci. **2016**;19(7):876-878. DOI: 10.1038/nn.4317
54. Klingenstein M, Klingenstein S, Neckel PH, et al. *Evidence of SARS-CoV2 entry protein ACE2 in the human nose and olfactory bulb*. bioRxiv preprint. **2020**. DOI: 10.1101/2020.07.15.204602
55. Korber B, Fischer WM, Gnanakaran S, et al. *Tracking Changes in SARS-CoV-2 Spike: Evidence that D614G Increases Infectivity of the COVID-19 Virus*. Cell. **2020**;182(4):812-827.e19. DOI: 10.1016/j.cell.2020.06.043
56. Krolewski RC, Packard A, Schwob JE. *Global expression profiling of globose basal cells and neurogenic progression within the olfactory epithelium*. J Comp Neurol. **2013**;521(4):833-859. DOI: 10.1002/cne.23204
57. Larsell O. *The nervus terminalis*. Ann Otol Rhinol Laryngol. **1950**;59:414-438. DOI: 10.1177/000348945005900211
58. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siaty DR, et al. *Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study*. Eur Arch Otorhinolaryngol. **2020**;277(8):2251-2261. DOI: 10.1007/s00405-020-05965-1
59. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Hans S, et al. *Loss of smell and taste in 2013 European patients with mild to moderate COVID-19*. Ann Intern Med. **2020**. DOI: 10.7326/M20-2428
60. Lee Y, Min P, Lee S, Kim SW. *Prevalence and Duration of Acute Loss of Smell or Taste in COVID-19 Patients*. J Korean Med Sci. **2020**;35(18):e174. DOI: 10.3346/jkms.2020.35.e174
61. Li W, Zhang C, Sui J, et al. *Receptor and viral determinants of SARS-coronavirus adaptation to human ACE2*. EMBO J. **2005**;24(8):1634-1643. DOI: 10.1038/sj.emboj.7600640
62. Li Q, Wu J, Nie J, et al. *The impact of mutations in SARS-CoV-2 spike on viral infectivity and antigenicity*. Cell. **2020**. DOI: 10.1016/j.cell.2020.07.012
63. Li Z, Liu T, Yang N, et al. *Neurological manifestations of patients with COVID-19: potential routes of SARS-CoV-2 neuroinvasion from the periphery to the brain*. Front Med. **2020**. DOI: 10.1007/s1168
64. Liang F. *Sustentacular cell enwrapment of olfactory receptor neuronal dendrites: an update*. Genes. **2020**;11:493. DOI: 10.3390/genes11050493
65. Lochhead JJ, Thorne RG. *Intranasal delivery of biologics to the central nervous system*. Adv Drug Deliv Rev. **2012**;64(7):614-628. DOI: 10.1016/j.addr.2011.11.002
66. Lovato A, Antonini A, de Filippis C. *Comment on "The Prevalence of Olfactory and Gustatory Dysfunction in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis"*. Otolaryngol Head Neck Surg. **2020**. DOI: 10.1177/0194599820934761
67. Mao L, Jin H, Wang M, et al. *Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan China*. JAMA Neurol. **2020**;77(6):1-9. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.1127
68. McCray PB, Pewe L, Wohlford-Lenane C, et al. *Lethal infection of K18-hACE2 mice infected with severe acute respiratory syndrome coronavirus*. J Virol. **2007**;81(2):813-821. DOI: 10.1128/JVI.02012-06
69. Meinhardt J, Radke J, Dittmayer C, et al. *Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as port of Central Nervous System entry in COVID-19 patients*. Preprint bioRxiv. **2020**. DOI: 10.1101/2020.06.04.135012.
70. Menachery VD, Yount BL Jr, Sims AC, et al. *SARS-like WIV1-CoV poised for human emergence*. Proc Natl Acad Sci U S A. **2016**;113(11):3048-3053. DOI: 10.1073/pnas.1517719113
71. Meng X, Deng Y, Dai Z, Meng Z. *COVID-19 and anosmia: A review based on up-to-date knowledge*. Am J Otolaryngol. **2020**;41(5):102581. DOI: 10.1016/j.amjoto.2020.102581
72. Menni C, Sudre CH, Steves CJ, et al. *Quantifying additional COVID-19 symptoms will save lives*. Lancet.

- 2020**;395(10241):e107-e108. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31281-2
73. Menni C, Valdes AM, Freidin MB, et al. *Real-time tracking of self-reported symptoms to predict potential COVID-19*. *Nat Med.* **2020**;26(7):1037-1040. DOI: 10.1038/s41591-020-0916-2
74. Moriguchi T, Harii N, Goto J, et al. *A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2*. *Int J Infect Dis.* **2020**;94:55-58. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.03.062
75. Naeini AS, Karimi-Galougahi M, Raad N, et al. *Paranasal sinuses computed tomography findings in anosmia of COVID-19*. *Am J Otolaryngol.* **2020**;41(6):102636. DOI: 10.1016/j.amjoto.2020.102636
76. Naik BS, Shetty N, Maben EV. *Drug-induced taste disorders*. *Eur J Intern Med.* **2010**;21(3):240-243. DOI: 10.1016/j.ejim.2010.01.017
77. Nampoothiri S, Sauve S, Ternier G, et al. *The hypothalamus as a hub for putative SARS-CoV-2 brain infection*. *bioRxiv preprint.* **2020**. DOI: 10.1101/2020.06.08.139329
78. Netland J, Meyerholz DK, Moore S, et al. *Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2*. *J Virol.* **2008**;82(15):7264-7275. DOI: 10.1128/JVI.00737-08
79. Nickell MD, Breheny P, Stromberg AJ, McClintock TS. *Genomics of mature and immature olfactory sensory neurons*. *J Comp Neurol.* **2012**;520(12):2608-2629. DOI: 10.1002/cne.23052
80. Norwood JN, Zhang Q, Card D, et al. *Anatomical basis and physiological role of cerebrospinal fluid transport through the murine cribriform plate*. *Elife.* **2019**;8:e44278. DOI: 10.7554/eLife.44278
81. Oelschläger HA, Buhl EH, Dann JF. *Development of the nervus terminalis in mammals including toothed whales and humans*. *Ann N Y Acad Sci.* **1987**;519:447-464. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1987.tb36316.x
82. Oliviero A, de Castro F, Coperchini F, et al. *COVID-19 pulmonary and olfactory dysfunctions: Is the chemokine CXCL10 the common denominator?* *Neuroscientist.* **2020**. DOI: 10.1177/1073858420939033
83. Oran DP, Topol EJ. *Prevalence of asymptomatic SARS-CoV-2 infection: a narrative review*. *Ann Intern Med.* **2020**;M20-3012. DOI: 10.7326/M20-3012
84. Ou J, Zhou Z, Zhang J, et al. *RBD mutations from circulating SARS-CoV-2 strains enhance the structure stability and infectivity of the spike protein*. *bioRxiv preprint.* **2020**. DOI: 10.1101/2020.03.15.991844
85. Pal R, Banerjee M. *COVID-19 and the endocrine system: exploring the unexplored*. *J Endocrinol Invest.* **2020**;43(7):1027-1031. DOI: 10.1007/s40618-020-01276-8
86. Paniz-Mondolfi A, Bryce C, Grimes Z, et al. *Central nervous system involvement by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2)*. *J Med Virol.* **2020**;92(7):699-702. DOI: 10.1002/jmv.25915
87. Parma V, Ohla K, Veldhuizen MG, et al. *More than just smell—COVID-19 is associated with severe impairment of smell, taste, and chemesthesis*. *MedRxiv preprint.* **2020**. DOI: 10.1101/2020.05.04.20090902
88. Passarelli PC, Lopez MA, Mastandrea Bonaviri GN, et al. *Taste and smell as chemosensory dysfunctions in COVID-19 infection*. *Am J Dent.* **2020**;33(3):135-137.
89. Perlman S, Evans G, Afifi A. *Effect of olfactory bulb ablation on spread of a neurotropic coronavirus into the mouse brain*. *J Exp Med.* **1990**;172(4):1127-1132. DOI: 10.1084/jem.172.4.1127
90. Phelan J, Deelder W, Ward D, et al. *Controlling the SARS-CoV-2 outbreak, insights from large scale whole genome sequences generated across the world*. *Preprint bioRxiv.* **2020**. DOI: 10.1101/2020.04.28.066977
91. Plakhov IV, Arlund EE, Aoki C, Reiss CS. *The earliest events in vesicular stomatitis virus infection of the murine olfactory neuroepithelium and entry of the central nervous system*. *Virology.* **1995**;209(1):257-262. DOI: 10.1006/viro.1995.1252
92. Politi LS, Salsano E, Grimaldi M. *Magnetic Resonance Imaging Alteration of the Brain in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Anosmia*. *JAMA Neurol.* **2020**;77(8):1028-1029. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.2125
93. Printza A, Constantinidis J. *The role of self-reported smell and taste disorders in suspected COVID 19*. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* **2020**;277(9):2625-2630. DOI: 10.1007/s00405-020-06069-6

94. Qiu C, Cui C, Hautefort C, et al. *Olfactory and gustatory dysfunction as an early identifier of COVID-19 in adults and children: an international multicenter study*. MedRxiv preprint. **2020**. DOI: 10.1101/2020.05.13.20100198
95. Rockx B, Kuiken T, Herfst S, et al. *Comparative pathogenesis of COVID-19, MERS, and SARS in a nonhuman primate model*. Science. **2020**;368(6494):1012-1015. DOI: 10.1126/science.abb7314
96. Rodriguez S, Cao L, Rickenbacher GT, et al. *Innate immune signaling in the olfactory epithelium reduces odorant receptor levels: modeling transient smell loss in COVID-19 patients*. Preprint medRxiv. **2020**. DOI: 10.1101/2020.06.14.20131128
97. Sadeghipour S, Mathias RA. *Herpesviruses hijack host exosomes for viral pathogenesis*. Semin Cell Dev Biol. **2017**;67:91-100. DOI: 10.1016/j.semdb.2017.03.005
98. Sakano H. *Neural map formation in the mouse olfactory system*. Neuron. **2010**;67(4):530-542. DOI: 10.1016/j.neuron.2010.07.003
99. Saraiva LR, Ibarra-Soria X, Khan M, et al. *Hierarchical deconstruction of mouse olfactory sensory neurons: from whole mucosa to single-cell RNA-seq*. Sci Rep. **2015**;5:18178. DOI: 10.1038/srep18178
100. Sato T, Ueha R, Goto T, et al. *Expression of ACE2 and TMPRSS2 proteins in the upper and lower aerodigestive tracts of rats*. Preprint bioRxiv. **2020**. DOI: 10.1101/2020.05.14.097204.
101. Sayin I, Yazici ZM. *Taste and Smell Impairment in SARS-CoV-2 Recovers Early and Spontaneously: Experimental Data Strongly Linked to Clinical Data*. ACS Chem Neurosci. **2020**;11(14):2031-2033. DOI: 10.1021/acscchemneuro.0c00296
102. Schwob JE. *Neural regeneration and the peripheral olfactory system*. Anat Rec. **2002**;269(1):33-49. DOI: 10.1002/ar.10047
103. Schwob JE, Youngentob SL, Mezza RC. *Reconstitution of the rat olfactory epithelium after methyl bromide-induced lesion*. J Comp Neurol. **1995**;359(1):15-37. DOI: 10.1002/cne.903590103
104. Sedaghat AR, Gengler I, Speth MM. *Olfactory dysfunction: a highly prevalent symptom of COVID-19 with public health significance*. Otolaryngol Head Neck Surg. **2020**;163(1):12-15. DOI: 10.1177/0194599820926464
105. Serrano-Castro PJ, Estivill-Torrús G, Cabezano-García P, et al. *Impact of SARS-CoV-2 infection on neurodegenerative and neuropsychiatric diseases: a delayed pandemic?* Neurologia. **2020**;35:245-251. DOI: 10.1016/j.nrl.2020.04.002
106. Shang J, Ye G, Shi K, et al. *Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2*. Nature. **2020**;581(7807):221-224. DOI: 10.1038/s41586-020-2179-y
107. Sia SF, Yan LM, Chin AWH, et al. *Pathogenesis and transmission of SARS-CoV-2 in golden hamsters*. Nature. **2020**;583(7818):834-838. DOI: 10.1038/s41586-020-2342-5
108. Soler ZM, Patel ZM, Turner JH, Holbrook EH. *A primer on viral-associated olfactory loss in the era of COVID-19*. Int Forum Allergy Rhinol. **2020**;10(7):814-8120. DOI: 10.1002/alr.22578
109. Strafella C, Caputo V, Termine A, et al. *Analysis of ACE2 genetic variability among populations highlights a possible link with COVID19-related neurological complications*. Research Square preprint. **2020**. DOI: 10.21203/rs.3.rs-28871/v1
110. Streeck H. *Wir haben neue Symptome entdeckt*. **2020**. URL: <https://www.faz.net/aktuell/gesellschaft/gesundheits/coronavirus/neue-corona-symptome-entdeckt-virologe-hendrik-streeck-zum-virus-16681450.html?GEPC=s3>
111. Strotmann J, Breer H. *Internalization of odorant-binding proteins into the mouse olfactory epithelium*. Histochem Cell Biol. **2011**;136(3):357-369. DOI: 10.1007/s00418-011-0850-y
112. Sun J, Zhuang Z, Zheng J, et al. *Generation of a broadly useful model for COVID-19 pathogenesis, vaccination, and treatment*. Cell. **2020**. DOI: 10.1016/j.cell.2020.06.010
113. Sun SH, Chen Q, Gu HJ, et al. *A Mouse Model of SARS-CoV-2 Infection and Pathogenesis*. Cell Host Microbe. **2020**;28(1):124-133.e4. DOI: 10.1016/j.chom.2020.05.020

114. Tong JY, Wong A, Zhu D, et al. *The prevalence of olfactory and gustatory dysfunction in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis*. *Otolaryngol Head Neck Surg*. **2020**;163(1):3-11. DOI: 10.1177/0194599820926473
115. Torabi A, Mohammadbagheri E, Akbari Dilmaghani N, et al. *Proinflammatory Cytokines in the Olfactory Mucosa Result in COVID-19 Induced Anosmia*. *ACS Chem Neurosci*. **2020**;11(13):1909-1913. DOI: 10.1021/acchemneuro.0c00249
116. Tseng CT, Huang C, Newman P, et al. *Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection of mice transgenic for the human angiotensin-converting enzyme 2 virus receptor*. *J Virol*. **2007**;81(3):1162-1173. DOI: 10.1128/JVI.01702-06
117. Tudrej B, Sebo P, Lourdoaux J, et al. *Self-reported loss of smell and taste in SARS-CoV-2 patients: primary care data to guide future early detection strategies*. Research Square preprint. **2020**. DOI: 10.21203/rs.3.rs-28701/v1
118. Ueha R, Kondo K, Kagoya R, et al. *Understanding olfactory dysfunction in COVID-19: Expression of ACE2, TMPRSS2 and Furin in the nose and olfactory bulb in human and mice*. Preprint bioRxiv. **2020**. DOI: 10.1101/2020.05.15.097352
119. van Dorp L, Richard D, Tan CCS, et al. *No evidence for increased transmissibility from recurrent mutations in SARS-CoV-2*. Preprint bioRxiv. **2020**. DOI: 10.1101/2020.05.21.108506
120. Vaira LA, Deiana G, Fois AG, et al. *Objective evaluation of anosmia and ageusia in COVID-19 patients: single-center experience on 72 cases*. *Head Neck*. **2020**;42(6):1252-1258. DOI: 10.1002/hed.26204
121. Vaira LA, Salzano G, Deiana G, De Riu G. *Anosmia and Ageusia: Common Findings in COVID-19 Patients*. *Laryngoscope*. **2020**;130(7):1787. DOI: 10.1002/lary.28692
122. Vaira LA, Salzano G, Fois AG, et al. *Potential pathogenesis of ageusia and anosmia in COVID-19 patients*. *Int Forum Allergy Rhinol*. **2020**. DOI: 10.1002/alr.22593
123. van Riel D, Verdijk R, Kuiken T. *The olfactory nerve: a shortcut for influenza and other viral diseases into the central nervous system*. *J Pathol*. **2015**;235(2):277-287. DOI: 10.1002/path.4461
124. Vedin V, Slotnick B, Berghard A. *Zonal ablation of the olfactory sensory neuroepithelium of the mouse: effects on odorant detection*. *Eur J Neurosci*. **2004**;20(7):1858-1864. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2004.03634.x
125. Villar PS, Delgado R, Vergara C, et al. *Energy Requirements of Odor Transduction in the Chemosensory Cilia of Olfactory Sensory Neurons Rely on Oxidative Phosphorylation and Glycolytic Processing of Extracellular Glucose*. *J Neurosci*. **2017**;37(23):5736-5743. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2640-16.2017
126. von Bartheld CS, Hagen MM, Butowt R. *Prevalence of chemosensory dysfunction in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis reveals significant ethnic differences*. MedRxiv preprint. **2020**. DOI: 10.1101/2020.06.15.20132134
127. Walsh-Messinger J, Sahar K, Manis H, et al. *Standardized testing demonstrates altered odor detection sensitivity and hedonics in asymptomatic college students as SARS-CoV-2 emerged locally*. Preprint medRxiv. **2020**. DOI: 10.1101/2020.06.17.20106302
128. Wang K, Chen W, Zhou YS, et al. *SARS-CoV-2 invades host cells via a novel route: CD147-spike protein*. Preprint bioRxiv. **2020**. DOI: 10.1101/2020.03.14.988345.
129. Wang L, Shen Y, Li M, et al. *Clinical manifestations and evidence of neurological involvement in 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis*. *J Neurol*. **2020**. DOI: 10.1007/s00415-020-09974-2
130. Wang W, Xu Y, Gao R, et al. *Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens*. *JAMA*. **2020**;323(18):1843-1844. DOI: 10.1001/jama.2020.3786
131. Wang Z, Yang B, Li Q, et al. *Clinical features of 69 cases with coronavirus disease 2019 in Wuhan China*. *Clin Infect Dis*. **2020**;71(15):769-777. DOI: 10.1093/cid/ciaa272
132. Wang Z, Zhou J, Marshall B, et al. *SARS-CoV-2 receptor ACE2 is enriched in a subpopulation of mouse tongue*

- epithelial cells in nongustatory papillae but not in taste buds or embryonic oral epithelium.* ACS Pharmacol Transl Sci. **2020**;3(4):749-758. DOI: 10.1021/acspsci.0c00062
133. Williams FMK, Freidin MB, Mangino M, et al. *Self-Reported Symptoms of COVID-19, Including Symptoms Most Predictive of SARS-CoV-2 Infection, Are Heritable.* Twin Res Hum Genet. **2020**;23(6):316-321. DOI: 10.1017/thg.2020.85.
134. Wu F, Zhao S, Yu B, et al. *A new coronavirus associated with human respiratory disease in China.* Nature. **2020**;579(7798):265-269. DOI: 10.1038/s41586-020-2008-3
135. Wu Y, Xu X, Chen Z, et al. *Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses.* Brain Behav Immun. **2020**;87:18-22. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.03.031
136. Xu H, Zhong L, Deng J, et al. *High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa.* Int J Oral Sci. **2020**;12(1):8. DOI: 10.1038/s41368-020-0074-x
137. Xydakis MS, Dehgani-Mobaraki P, Holbrook EH, et al. *Smell and taste dysfunction in patients with COVID-19.* Lancet Infect Dis. **2020**;20(9):1015-1016. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30293-0
138. Yan CH, Faraji F, Prajapati DP, et al. *Self-reported olfactory loss associates with outpatient clinical course in Covid-19.* Int Forum Allergy Rhinol. **2020**;10:821-831. DOI: 10.1002/alr.22592
139. Yang XH, Deng W, Tong Z, et al. *Mice transgenic for human angiotensin-converting enzyme 2 provide a model for SARS coronavirus infection.* Comp Med. **2007**;57(5):450-459.
140. Zhang L, Jackson CB, Mou H, et al. *The D614G mutation in the SARS-CoV-2 spike protein reduces S1 shedding and increases infectivity.* bioRxiv. **2020**. DOI: 10.1101/2020.06.12.148726
141. Zhou Z, Kang H, Li S, Zhao X. *Understanding the neurotropic characteristics of SARS-CoV-2: from neurological manifestations of COVID-19 to potential neurotropic mechanisms.* J Neurol. **2020**;267(8):2179-2184. DOI: 10.1007/s00415-020-09929-7
142. Ziegler CGK, Allon SJ, Nyquist SK, et al. *SARS-CoV-2 Receptor ACE2 Is an Interferon-Stimulated Gene in Human Airway Epithelial Cells and Is Detected in Specific Cell Subsets across Tissues.* Cell. **2020**;181(5):1016-1035. e19. DOI: 10.1016/j.cell.2020.04.035
143. Zou L, Ruan F, Huang M, et al. *SARS-CoV-2 Viral load in upper respiratory specimens of infected patients.* N Engl J Med. **2020**;382(12):1177-1179. DOI: 10.1056/NEJMc2001737
144. Zubair AS, McAlpine LS, Gardin T, et al. *Neuropathogenesis and Neurologic Manifestations of the Coronaviruses in the Age of Coronavirus Disease 2019: A Review.* JAMA Neurol. **2020**;77(8):1018-1027. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.2065.

Перевод поступил в редакцию: 15.10.2021

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

1. ПОРЯДОК ПРЕДСТАВЛЕНИЯ И КОМПЛЕКТНОСТЬ МАТЕРИАЛОВ

Для подачи рукописи на рассмотрение зарегистрируйтесь на сайте журнала, после чего Вам станет доступна форма отправки статьи. В личном кабинете также можно будет следить за статусом рассмотрения статьи.

К рассмотрению принимаются: не опубликованные ранее и не находящиеся на рассмотрении в других журналах статьи на русском и английском языках.

Разделы журнала:

Оригинальные исследования, Обзорные статьи, Клинические случаи, Краткие сообщения, Рецензии

Рекомендуемый объем: оригинальная статья — 8-16 страниц, обзор — 16-32 страницы, описание клинического случая — 8-16 страниц, краткое сообщение — до 8 страниц, рецензия — до 8 страниц.

К статье должно быть приложено сопроводительное письмо, содержащее подписи всех авторов (см. образец на сайте). Перед отправкой на рассмотрение статью необходимо оформить по образцу, опубликованному на сайте журнала.

Все статьи проходят обязательное рецензирование и проверку системой «Антиплагиат». Результаты рецензирования и решение редколлегии о принятии к публикации или отклонении представленной статьи сообщаются авторам по электронной почте и отражаются в личном кабинете в системе электронной редакции на сайте журнала.

Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи, включая графический материал, не изменяя их смысла. Перед публикацией гранки статьи высылаются авторам на вычитку и согласование.

2. ОБЩИЕ ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ РУКОПИСЕЙ

Набор текста осуществляется в редакторе MS Word (формат файла .docx/.doc) или OpenOffice (формат .odt).

Текст набирается без жестких концов строк, применения макрокоманд и шаблонов. Использование автоматических переносов не допускается.

Все сокращения должны быть расшифрованы при первом упоминании отдельно в резюме и в тексте статьи.

Шрифт — Times New Roman, размер шрифта основного текста — 12, таблиц — 12 или (при необходимости) 10, интервал — 1,5.

Параметры страницы: поля слева 3 см, сверху и снизу 2 см, справа 1,5 см. Абзацный отступ — 1 см.

Изображения (фотографии) располагаются по тексту статьи в формате .png (предпочтительно) или .jpeg, разрешение 300 dpi.

Диаграммы, схемы, графики вставляются в текст с возможностью редактирования.

Иллюстрации могут быть как черно-белыми, так и цветными.

Формулы выполняются в редакторе MS Equation или MathType (не во встроенном редакторе MS Word). Простые формулы, символы и обозначения набираются без использования редактора формул. Перенос длинных формул выполняется так, чтобы длина каждой строки не превышала ширину колонки (68 мм).

Ссылки на цитируемую литературу даются цифрами, заключенными в квадратные скобки: например, [1]. В случае необходимости указания страницы, её номер приводится после номера ссылки через запятую: [1, с. 223]. Нумерация в списке литературы приводится в порядке упоминания источников в тексте. Каждый источник указывается в списке литературы один раз (ему присваивается уникальный номер, который используется по всему тексту публикации). Не допускается замена названия источника на фразу «Там же». Ссылки на законы, подзаконные акты, стандарты, статьи из словарей и энциклопедий, страницы сайтов, для материалов которых не указан автор и другие подобные материалы следует оформлять как сноски по ходу текста статьи и не выносить в список литературы. В список литературы также не рекомендуется включать учебники и учебные пособия.

3. ОСНОВНОЙ ТЕКСТ

Каждая статья должна содержать аннотацию на русском и английском языках (Abstract). Аннотация размещается в начале статьи и содержит в себе следующие элементы:

Название статьи Основное требование к названию статьи — краткость и ясность. Рекомендуемая длина — не более 12 слов. Название должно быть содержательным, информативным, выразительным, отражать содержание статьи, привлекать внимание читателя. Для раздела «клинические случаи»: указывается в названии (через двоеточие) «клинический случай» (или «клинические случаи», если в рукописи представлено описание двух и более пациентов);

ФИО всех авторов полностью;

Аффилиации авторов — наименования и адреса организаций, где выполнялась работа. Наименования организаций указываются без организационно-правовой формы, адреса приводятся в четком соответствии с примером в файле с образцом оформления статьи;

Контактные адреса электронной почты (email) всех авторов. Указывайте действующие адреса электронной почты. В журнале публикуется только email автора-корреспондента, остальные нужны для подтверждения идентификатора ORCID;

Идентификаторы ORCID всех авторов;

Резюме объёмом 150-200 слов. Резюме должно содержать основные сведения об актуальности и цели работы, использованных методах, полученных результатах и выводах. Не допускается наличие в резюме ссылок на другие работы (за исключением случаев, когда сама статья посвящена обсуждению работы другого автора). *Резюме оригинальных исследований должно быть структурировано следующим образом:* Введение, Пациенты и методы (Материалы и методы — для экспериментальных исследований), Результаты, Заключение. Помните, что англоязычное резюме будет самостоятельным источником информации для англоговорящих читателей, и должно, по возможности, давать исчерпывающее представление о проведенном исследовании, чтобы читатели смогли сослаться на статью при написании своей рукописи;

Ключевые слова: (5-10) помещают под резюме после обозначения «Ключевые слова». Ключевые слова должны использовать термины из текста статьи, определяющие предметную область и способствующие индексированию статьи в поисковых системах и не повторять название статьи. Для выбора ключевых слов на английском языке следует использовать тезаурус Национальной медицинской библиотеки США — Medical Subject Headings (MeSH) (<https://www.nlm.nih.gov/mesh/authors.html>).

Текст оригинальной статьи должен быть структурирован следующим образом: Введение, Пациенты и методы (Материалы и методы — для экспериментальных исследований), Результаты, Обсуждение, Заключение. Рубрикация статей другого типа может быть произвольной.

4. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

В библиографическом описании каждого источника должны быть представлены все авторы. В случае, если у публикации более 4 авторов, то после 3-го автора необходимо поставить сокращение «...» или «...» и др.» или «...» et al.».

Библиографические описания ссылок на русскоязычные источники должны состоять из двух частей: русскоязычной и англоязычной (подряд). При этом сначала следует приводить русскоязычную часть описания, затем — англоязычную [в квадратных скобках] — см. примеры ниже.

Русскоязычную часть библиографического описания русскоязычного источника в списке литературы следует оформлять в соответствии с ГОСТ Р 7.0.5-2008.

Англоязычную часть библиографического описания ссылок на русскоязычные источники следует приводить в формате Vancouver в версии AMA (Journal of American Medical Association style, <http://www.amamanualofstyle.com>).

Фамилии и инициалы всех авторов на латинице и название статьи на английском языке следует приводить так, как они даны в оригинальной публикации. Транслитерацию следует проводить в стандарте BSI (автоматически транслитерация в стандарте BSI производится на странице <http://ru.translit.net/?account=bsi>).

Если у цитируемой работы существует официальный перевод на английский язык или англоязычный вариант названия (его следует искать на сайте журнала и в базах данных, в т. ч. в eLibrary), следует указать именно его. Если в официальных источниках название публикации на латинице не дано, то следует привести транслитерацию названия (транслитерировать его самостоятельно по стандарту BSI (<http://ru.translit.net/?account=bsi>) и после транслитерированного в скобках дать авторский перевод — см. примеры ниже.

Ссылки на англоязычные источники рекомендуем проверять на сайте <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov> и копировать описание из поля “Cite” в формате AMA.

Во всех случаях, когда у цитируемого материала есть цифровой идентификатор (Digital Object Identifier — DOI), его необходимо указывать в самом конце библиографической ссылки.

Примеры оформления библиографического списка см. на сайте журнала.

5. ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

В конце статьи, после списка литературы необходимо разместить заявление о конфликтах интересов или их отсутствии, сведения о финансировании, соответствии исследования этическим нормам и принципам и вклад авторов, если авторов больше 4-х.

Финансирование: необходимо указывать источник финансирования, как научной работы, так и процесса публикации статьи (фонд, коммерческая или государственная организация, частное лицо и др.). Указывать размер финансирования не требуется. При отсутствии источника финансирования использовать следующую формулировку: «Авторы заявляют об отсутствии финансирования»

Конфликт интересов: указать наличие или отсутствие конфликта интересов, то есть условий и факторов, способных повлиять на результаты исследования (например, финансирование от заинтересованных лиц и компаний, их участие в обсуждении результатов исследования, написании рукописи и т.д.). При отсутствии таковых использовать следующую формулировку: «Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи».

Вклад авторов: если в авторском списке представлены более 4 авторов, обязательно указание вклада в данную работу каждого автора. Участие авторов в работе может быть следующим: 1) разработка концепции и дизайна; 2) анализ и интерпретация данных; 3) обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания; 4) окончательное утверждение для публикации рукописи.

Соответствие принципам этики. Научно-исследовательские проекты с участием людей должны соответствовать этическим стандартам, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266. Все лица, участвующие в исследовании, должны дать информированное согласие на участие в исследовании. Для публикации результатов оригинальной работы необходимо указать, подписывали ли участники исследования информированное согласие. Научно-исследовательские проекты, требующие использования экспериментальных животных, должны выполняться с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации. В обоих случаях необходимо указать, был ли протокол исследования одобрен этическим комитетом (с приведением названия соответствующей организации, номера протокола и даты заседания комитета).