

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
Державна установа “Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка
Національної академії медичних наук України”

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
Державна установа “Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка
Національної академії медичних наук України”

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

БЕЗЕГА БОГДАН МИХАЙЛОВИЧ

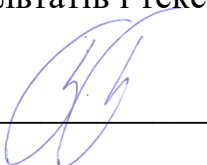
УДК: 616.211-008.4:616.9:616-07

ДИСЕРТАЦІЯ

**ДІАГНОСТИКА І ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ ПОРУШЕНЬ
НЮХОВОЇ ФУНКЦІЇ У ХВОРИХ НА COVID-19**

14.01.19 – оториноларингологія
22 «Охорона здоров'я», 222 «Медицина»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії.
Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

 Б.М. Безега

Науковий керівник Шидловська Тетяна Анатоліївна,
доктор медичних наук, професор

Київ-2026

АНОТАЦІЯ

Безега Б.М. Діагностика та прогнозування перебігу порушень нюхової функції у хворих на COVID-19.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина, 14.01.19 – отоларингологія. – Державна установа «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка Національної академії медичних наук України», Київ, 2026.

Дисертацію присвячено проблемі підвищення якості діагностики та прогнозування перебігу порушень нюхової функції у хворих на COVID-19.

Мета роботи полягає в підвищенні якості діагностики та прогнозуванні стійких порушень функції нюху у хворих на COVID-19 шляхом оцінювання центральних розладів нюхового аналізатора за даними електроенцефалографії (ЕЕГ).

Дисертаційне дослідження ґрунтується на результатах структурованого опитування 122 пацієнтів, що перенесли коронавірусні хворобу, та комплексного клініко-інструментального обстеження верхніх дихальних шляхів, ЛОР-органів і біоелектричної активності головного мозку за даними електроенцефалографії (ЕЕГ) 82 пацієнтів, які перехворіли на COVID-19 та мають розлади нюхової функції. У якості контрольної групи обстежено 15 практично здорових осіб, які не хворіли на COVID-19 і не мали скарг на порушення нюхової функції.

У роботі застосовано клініко-анамнестичні (анкетування, збір анамнезу), інструментальні (ендоскопічне обстеження порожнини носа та верхніх дихальних шляхів), електрофізіологічні (комп'ютерна електроенцефалографія), а також методи біостатистичного аналізу отриманих результатів.

Наукова новизна дослідження полягає в тому, що вперше доведено провідну роль центральних розладів ольфакторного аналізатора за умов стійкої дисфункції нюху на тлі COVID-19, про що об'єктивно свідчать зміни біоелектричної активності головного мозку у вигляді зростання частки повільнохвильової (дельта- та тета-діапазонів) і бета-активності, зниження

відсоткового вираження альфа-ритму, а також відсутності реакції десинхронізації або активації у відповідь на ольфакторні стимули.

Визначено, що об'єктивним нейрофізіологічним маркером адекватного сприйняття нюхових подразників та їхнього аналізу в кіркових центрах є статистично значуще посилення тета- й бета-активності у скроневих відведеннях ЕЕГ відносно вихідного (фоновому) рівня.

Продemonстровано, що співвідношення показників біоелектричної активності головного мозку під час фоновому запису та функціональної проби з гіпервентиляцією має суттєве діагностичне значення за умов нюхової дисфункції, оскільки відображає інтегральний функціональний стан стовбурових структур і медулярних дихальних центрів.

Крім того, доведено, що реактивність біоелектричної активності у відповідь на ольфакторні стимули з різними фізико-хімічними характеристиками (одоранти з переважно нюховим, тригемінальним або змішаним типом дії) має високу інформативність для розмежування рецепторного (периферичного) та центрального рівнів ураження нюхового аналізатора.

Практичне значення отриманих результатів полягає в розробленні та впровадженні структурованого опитувальника, який дає змогу об'єктивно оцінити наявність, ступінь вираженості та характер порушень нюхової функції у хворих на COVID-19.

Визначено й обґрунтовано комплексні прогностичні критерії ризику розвитку стійкої нюхової дисфункції з центральним компонентом, до яких належать: ступінь тяжкості клінічного перебігу COVID-19, тривале збереження гіпо- або аносії після завершення гострого періоду захворювання, а також зростання частки повільнохвильової активності за даними ЕЕГ.

Обґрунтовано, що дослідження біоелектричної активності головного мозку в модифікованому варіанті із застосуванням специфічних ольфакторних стимулів та оригінального алгоритму аналізу отриманих результатів у пацієнтів, які перенесли COVID-19, дає змогу об'єктивно оцінити стан центральних відділів нюхового аналізатора.

Запропоновано авторський об'єктивний метод діагностики нюхової функції, заснований на визначенні відсоткового співвідношення основних ритмів ЕЕГ під час пред'явлення стандартизованих ольфакторних тестів, а також на аналізі респіраторно-енцефалографічного коефіцієнта в циклах «фоновий запис / гіпервентиляція».

За отриманими даним, на початковому етапі пандемії розлади нюху реєстрували у 69,2% випадків, що визначало високу інформативність цієї ознаки як патогномонічного клінічного критерію, тоді як на сучасному етапі (після офіційного завершення пандемії) ольфакторна дисфункція втратила своє диференціально-діагностичне значення, а її частота знизилася до 39,0%.

Нюхова дисфункція у хворих на COVID-19 у більшості випадків є транзиторними (минущими) та регресують упродовж перших двох тижнів від початку захворювання, водночас у 7,0% обстежених фіксують стійкі розлади нюху, які персистують понад шість місяців після клінічного одужання. Причому цей відсоток зберігається і у наш час.

Зазначені розлади у більшості випадків не супроводжуються видимими структурними чи запальними змінами слизової оболонки порожнини носа за даними ендоскопічного обстеження; за патофізіологічними механізмами порушення нюху на тлі COVID-19 розподіляються на рецепторні, центральні та змішані, а частота й ступінь вираженості центрального компонента суттєво зростають у пацієнтів із тяжчим клінічним перебігом гострого періоду захворювання.

Диференційна діагностика рецепторного та центрального рівнів ураження ольфакторного аналізатора базується на аналізі реактивності біоелектричної активності головного мозку у відповідь на стимуляцію одорантами з різними фізико-хімічними властивостями; при центральних розладах збережена периферична тригемінальна та ольфакторна рецепція (зафіксована суб'єктивно пацієнтами та об'єктивно за первинними ЕЕГ-реакціями) не супроводжується подальшою когнітивною обробкою сигналу в кіркових центрах, що

унеможливилося ідентифікацію, диференціацію та розпізнавання конкретного типу запаху.

За даними електроенцефалографії у пацієнтів із нюховою дисфункцією після перенесення COVID-19 зафіксовано статистично значуще підвищення відсоткового вираження бета-активності та повільнохвильових коливань (тета- й дельта-діапазонів), а ступінь вираженості зазначених нейрофізіологічних змін безпосередньо корелює з тяжкістю клінічного перебігу гострого періоду коронавірусної хвороби.

Також у пацієнтів із нюховою дисфункцією після перенесення COVID-19 статистично значуще змінюється відсоткове співвідношення основних ритмів під час функціональної проби з гіпервентиляцією порівняно з фоновим записом. Цей показник має достовірно вищу вираженість, ніж у осіб контрольної групи з нормальною ольфакторною функцією, причому зі збільшенням ступеня тяжкості розладів нюху зазначені міжгрупові відмінності прогресивно посилюються. Пред'явлення специфічних ольфакторних стимулів під час реєстрації ЕЕГ дає змогу об'єктивно оцінити збереженість функції сприйняття та первинної обробки аферентного сигналу центральними структурами нюхового аналізатора, при цьому за умов повної аносмії статистично значущих змін біоелектричної активності головного мозку відносно вихідного фонового рівня не відбувається, а реєстрація ЕЕГ-реакцій переважно у вигляді посилення тета- й бета-активності (особливо у скроневих відведеннях) слугує сприятливою прогностичною ознакою, оскільки відображає збереженість механізмів когнітивного розпізнавання та ідентифікації одорантів.

Важливе значення для диференційної діагностики рецепторного та центрального рівнів ураження нюхового аналізатора має оцінювання реактивності біоелектричної активності головного мозку у відповідь на стимуляцію різними групами одорантів; наявність ЕЕГ-реактивності під час пред'явлення летких та подразнювальних речовин свідчить про збереженість периферичної рецепції, тоді як відсутність когнітивної ідентифікації запаху за таких умов зумовлена центральними розладами ольфакторної системи.

На основі отриманих результатів сформовано систему практичних рекомендацій, згідно з якими застосування розробленого структурованого опитувальника в клінічній практиці дозволяє своєчасно верифікувати розлади нюху у хворих на COVID-19 та інші інфекційні патології, а також здійснювати попередню експрес-діагностику характеру й рівня ураження ольфакторного аналізатора на догоспітальному етапі.

Запропонований авторський метод пред'явлення стандартизованих одорантів рекомендується для рутинного оцінювання нюхової функції в системі охорони здоров'я, оскільки він має високу клінічну ефективність і доступність та дає змогу проводити якісне тестування без залучення високовартісних промислових скринінг-наборів. Метод об'єктивізації стану кіркових і підкіркових відділів нюхового аналізатора за допомогою модифікованого протоколу стандартного електроенцефалографічного обстеження із використанням ольфакторної стимуляції доцільно впроваджувати у практику лікувально-профілактичних закладів як економічно обґрунтовану й точну діагностичну альтернативу, що не потребує використання спеціалізованого високовартісного обладнання.

Під час аналізу такої стандартної електроенцефалограми у пацієнтів із нюховою дисфункцією після перенесення COVID-19 особливу увагу слід приділяти динаміці відсоткового співвідношення основних ритмів ЕЕГ у циклах між фоновим записом та третьою хвилиною функціональної проби з гіпервентиляцією, оскільки застосування цього модифікованого нейрофізіологічного обстеження дає змогу об'єктивно оцінити функціональний стан кіркових і підкіркових відділів ольфакторного аналізатора.

Ключові слова: коронавірусна хвороба (COVID-19), порушення нюху, аносмія, верхні дихальні шляхи, порожнина носа, біоелектрична активність головного мозку, електроенцефалографія.

ANNOTATION

Bezeha B.M. Diagnosis and Prediction of the Course of Olfactory Dysfunction in Patients with COVID-19.

Dissertation submitted for the degree of Doctor of Philosophy in Specialty 222 – Medicine, 14.01.19 – Otorhinolaryngology. – State Institution “O.S. Kolomiychenko Institute of Otolaryngology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kyiv, 2026.

The dissertation is devoted to improving the quality of diagnosis and prediction of the course of olfactory dysfunction in patients with COVID-19.

This study aimed to improve the diagnosis and prediction of persistent olfactory dysfunction in patients with COVID-19 by assessing central disorders of the olfactory system based on electroencephalography (EEG) findings.

The dissertation research is based on the results of a structured survey involving 122 patients who had recovered from COVID-19, as well as a comprehensive clinical and instrumental examination of the upper respiratory tract, ENT organs, and cerebral bioelectrical activity assessed by electroencephalography (EEG) in 82 patients who had recovered from COVID-19 and presented with olfactory dysfunction. The control group consisted of 15 apparently healthy individuals who had not had COVID-19 and had no complaints of olfactory dysfunction.

The study employed clinical and anamnestic methods (structured questionnaire and medical history collection), instrumental methods (endoscopic examination of the nasal cavity and upper respiratory tract), electrophysiological methods (computer-assisted electroencephalography [EEG]), and biostatistical methods for analyzing the results.

The scientific novelty of the study lies in the fact that, for the first time, the leading role of central disorders of the olfactory system in persistent olfactory dysfunction associated with COVID-19 has been objectively demonstrated by alterations in cerebral bioelectrical activity, including increases in the relative proportions of slow-wave activity (delta and theta frequency bands) and beta activity, a decrease in the

relative proportion of the alpha rhythm, and the absence of desynchronization or activation responses to olfactory stimuli.

It was established that a statistically significant increase in theta and beta activity in the temporal leads relative to baseline EEG recordings serves as an objective neurophysiological marker of adequate perception of olfactory stimuli and their processing within the cortical centers.

It has also been demonstrated that the relationship between the parameters of cerebral bioelectrical activity recorded during baseline EEG and the hyperventilation activation test has substantial diagnostic value in patients with olfactory dysfunction, as it reflects the overall functional state of the brainstem structures and medullary respiratory centers.

Furthermore, it has been demonstrated that the reactivity of cerebral bioelectrical activity in response to olfactory stimuli with different physicochemical characteristics (odorants that predominantly elicit olfactory, trigeminal, or mixed effects) is highly informative for differentiating between peripheral (receptor-level) and central involvement of the olfactory system.

The practical significance of the results lies in the development and implementation of a structured questionnaire that enables objective assessment of the presence, severity, and characteristics of olfactory dysfunction in patients with COVID-19.

Comprehensive prognostic criteria for identifying the risk of persistent olfactory dysfunction with a central component have been established and substantiated. These include the severity of the clinical course of COVID-19, prolonged persistence of hyposmia or anosmia after the acute phase of the disease, and an increased relative proportion of slow-wave activity according to EEG findings.

It has been substantiated that assessing cerebral bioelectrical activity using a modified protocol with specific olfactory stimuli and an original algorithm for data analysis in patients who have recovered from COVID-19 enables objective evaluation of the functional state of the central components of the olfactory system.

An original objective method for assessing olfactory function has been proposed. The method is based on determining the relative proportions of the major EEG rhythms during standardized olfactory testing, as well as on analyzing the respiratory-electroencephalographic coefficient during the “baseline recording/hyperventilation activation test” cycle.

According to the available data, at the initial stage of the COVID-19 pandemic, olfactory dysfunction was recorded in 69.2% of cases, making it a highly informative pathognomonic clinical sign. At the present stage (following the official end of the pandemic), olfactory dysfunction has lost its differential diagnostic significance, and its prevalence has decreased to 39.0%.

In most patients, olfactory dysfunction associated with COVID-19 is transient and resolves within the first two weeks after disease onset.

However, in 7.0% of the examined patients, persistent olfactory dysfunction was observed, lasting more than six months after clinical recovery. Notably, this proportion remains unchanged at present.

In most cases, these disorders are not accompanied by visible structural or inflammatory changes in the nasal mucosa as determined by endoscopic examination. Based on their pathophysiological mechanisms, olfactory dysfunction associated with COVID-19 can be classified as peripheral (receptor), central, or mixed. The frequency and severity of the central component increase significantly with the severity of the acute clinical course of the disease.

The differential diagnosis between peripheral (receptor-level) and central involvement of the olfactory system is based on the analysis of cerebral bioelectrical activity reactivity in response to stimulation with odorants possessing different physicochemical properties. In central disorders, preserved peripheral trigeminal and olfactory reception (confirmed subjectively by the patients and objectively by primary EEG responses) is not followed by subsequent cognitive processing of the signal within the cortical centers, thereby preventing the identification, discrimination, and recognition of a specific odor.

Electroencephalography demonstrated a statistically significant increase in the relative proportions of beta activity and slow-wave oscillations (theta and delta frequency bands) in patients with post-COVID-19 olfactory dysfunction. The severity of these neurophysiological changes was directly correlated with the severity of the acute clinical course of coronavirus disease.

Patients with post-COVID-19 olfactory dysfunction also exhibited statistically significant changes in the relative proportions of the major EEG rhythms during the hyperventilation activation test compared with baseline recordings. These changes were significantly more pronounced than those observed in the control group with normal olfactory function, and the intergroup differences increased with the severity of olfactory dysfunction. Presenting specific olfactory stimuli during EEG recording allows objective assessment of the preservation of sensory perception and the primary processing of afferent signals by the central components of the olfactory system. In cases of complete anosmia, no statistically significant changes in cerebral bioelectrical activity relative to baseline recordings are observed. In contrast, the registration of EEG responses, predominantly manifested by increased theta and beta activity, particularly in the temporal leads, serves as a favorable prognostic indicator, as it reflects the preservation of the mechanisms responsible for the cognitive recognition and identification of odorants.

Assessing the reactivity of cerebral bioelectrical activity in response to stimulation with different groups of odorants is important for the differential diagnosis between peripheral (receptor-level) and central involvement of the olfactory system. The presence of EEG reactivity during the presentation of volatile and irritant substances indicates preserved peripheral reception. In contrast, the absence of cognitive odor identification under these conditions is attributable to central disorders of the olfactory system.

Based on the results obtained, a system of practical recommendations has been developed, under which the use of the proposed structured questionnaire in clinical practice enables timely verification of olfactory dysfunction in patients with COVID-

19 and other infectious diseases, as well as a preliminary, rapid assessment of the nature and extent of involvement of the olfactory system at the pre-hospital stage.

The proposed original method for presenting standardized odorants is recommended for routine assessment of olfactory function in healthcare practice because of its high clinical effectiveness, accessibility, and ability to provide high-quality olfactory testing without the use of expensive commercial screening kits. The proposed method for the objective assessment of the cortical and subcortical components of the olfactory system, using a modified protocol for standard electroencephalographic examination with olfactory stimulation, is recommended for implementation in routine clinical practice as a cost-effective and accurate diagnostic alternative that does not require specialized, high-cost equipment.

When analyzing standard electroencephalograms in patients with olfactory dysfunction following COVID-19, particular attention should be paid to changes in the relative proportions of the major EEG rhythms between the baseline recording and the third minute of the hyperventilation activation test, since this modified neurophysiological examination allows objective assessment of the functional state of the cortical and subcortical components of the olfactory system.

Keywords: coronavirus disease (COVID-19), olfactory dysfunction, anosmia, upper respiratory tract, nasal cavity, cerebral bioelectrical activity, electroencephalography.

***Наукові статті, опубліковані у наукових виданнях, включених на дату
опублікування до переліку наукових фахових видань України:***

1. Безега Б.М. Наші спостереження щодо порушень нюхової функції при COVID-19. Оториноларингологія. 2022;5(3-4):71-76. DOI 10.37219/2528-8253-2022-3-71.

2. Шидловська ТА, Безега МІ, Волкова ТВ, Безега БМ. Порушення стану сенсорних систем – слухового і нюхового аналізаторів у пацієнтів, які перехворіли на COVID-19. Оториноларингологія. 2023;5(6):9-19. DOI 10.37219/2528-8253-2023-5-9.

3. Шидловська ТА, Козак МС, Овсяник КЮ, Волкова ТВ, Безега МІ, Безега БМ. Дані електроенцефалографії у осіб, які перехворіли на COVID-19, з урахуванням клінічного перебігу захворювання. Оториноларингологія. 2024;1(7):54-60. DOI 10.37219/2528-8253-2024-1-54.

4. Шидловська ТА, Безега МІ, Волкова ТВ, Безега БМ. Терміни виникнення і тривалість скарг щодо стану сенсорних систем у осіб, які перехворіли на COVID-19. Оториноларингологія. 2024;7(2):27-33. DOI 10.37219/2528-8253-2024-2-27.

5. Шидловська ТА, Безега МІ, Волкова ТВ, Безега БМ. Застосування спеціального опитувальника для виявлення ушкодження аналізаторних систем у хворих на COVID-19. Оториноларингологія. 2025;8(3-4):16-26. DOI 10.37219/2528-8253-2025-3-4-16.

6. Шидловська ТА, Козак МС, Овсяник КВ, Безега МІ, Безега БМ. Показники біоелектричної активності головного мозку за даними ЕЕГ у осіб, які перехворіли на COVID-19 і мають сенсорні розлади різного ступеня вираженості. Оториноларингологія. 2025;8(6):12-20. DOI 10.37219/2528-8253-2025-6-12.

Наукові публікації, у яких додатково висвітлено результати дисертації:

1. Шидловська ТА, Безега МІ, Москалик ОЄ, Волкова ТВ, Безега БМ. Порухення аналізаторних систем та голосоутворення при COVID-19. IV Ukrainian-Polish congress “Innovative technologies in otorynolaryngology”, June 10, 2022. Український науково-медичний молодіжний журнал. 2022;130(2):30.

2. Шидловська Т.А., Безега М.І., Безега Б.М. Порухення слухової та нюхової функції при COVID-19. Proceedings of the V Ukraine-Polish Congress «Innovative technologies in otorhinolaryngology»; 2023 Apr 21-22; Kyiv. Kyiv; 2023, p. 89.

3. Шидловська Т.А., Безега Б.М. Порухення нюхової функції при COVID-19 з різним ступенем тяжкості клінічного перебігу захворювання. Український науково-медичний молодіжний журнал. (Спеціальний випуск). 2024;145(1):33-34.

4. Шидловська Т.А., Козак М.С., Овсяник К.Ю., Волкова Т.В., Безега М.І., Безега Б.М. Показники електроенцефалографії у осіб, які перехворіли на COVID-19, з різним ступенем тяжкості перебігу захворювання. Матеріали наук.-практ. конф. оториноларингологів України «Діагностика та лікування в отоларингології в сучасних умовах»; 2024 Вер 30-Жов 1; Івано-Франківськ. Київ; 2024, с. 135.

5. Шидловська Т.А., Безега М.І., Волкова Т.В., Безега Б.М. Скарги з боку аналізаторних систем у хворих на COVID-19 в період пандемії та після неї. Матеріали наук.-практ. конф. оториноларингологів України «Сучасні стратегії діагностики, лікування та реабілітації в оториноларингології»; 2025 Вер 29-30; Івано-Франківськ. Київ; 2025, с. 109.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ	16
ВСТУП	17
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ДАНИХ ЛІТЕРАТУРИ	23
1.1. COVID-19: деякі питання епідеміології і клінічна картина	23
1.2. Структура нюхового аналізатора та методи оцінки ольфакторної функції	26
1.3. Ураження сенсорних систем при COVID-19	30
1.4. Обговорення даних літератури	43
РОЗДІЛ 2. МЕТОДИ ОБСТЕЖЕННЯ ТА ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДОСЛІДЖУВАНИХ ХВОРИХ, ЩО ПЕРЕНЕСЛИ COVID-19	46
2.1. Методи дослідження хворих з порушеннями нюхової функції при COVID-19	46
2.2. Загальна характеристика обстежуваних хворих з порушеннями нюхової функції при COVID-19	50
РОЗДІЛ 3. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА, СТАН ЛОР-ОРГАНІВ, ХАРАКТЕР ТА ВИРАЖЕНІСТЬ ПОРУШЕНЬ НЮХОВОЇ ФУНКЦІЇ У ХВОРИХ ПІСЛЯ ПЕРЕНЕСЕНОГО COVID-19	53
3.1. Клінічна картина та стан верхніх дихальних шляхів і ЛОР-органів у хворих з порушеннями нюхової функції при COVID-19	53
3.2. Застосування спеціального опитувальника для виявлення ураження аналізаторних систем у хворих на COVID-19	61
3.3. Характер порушень нюхової функції при COVID-19 з урахуванням тяжкості його перебігу	64
3.4. Аналіз характеру та поширеності порушень нюхової функції у осіб, які перехворіли на COVID-19 в залежності від періоду спостережень	71
3.5. Обговорення отриманих даних	74
3.6. Висновки до розділу	76

РОЗДІЛ 4. СТАН БІОЕЛЕКТРИЧНОЇ АКТИВНОСТІ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ЗА ДАНИМИ ЕЛЕКТРОЕНЦЕФАЛО- ГРАФІЇ У ХВОРИХ, ЩО ПЕРЕНЕСЛИ COVID-19, З ПОРУШЕННЯМИ НЮХОВОЇ ФУНКЦІЇ	78
4.1. Стан біоелектричної активності головного мозку з урахуванням вираженості порушень нюхової функції у хворих при COVID-19	78
4.2. Аналіз співвідношення показників електроенцефалографії у хворих з порушеннями нюхової функції при фоновому запису та гіпервентиляції	87
4.3. Методика спеціалізованої електроенцефалографії у пацієнтів з розладами нюху	95
4.4. Відсотковий вміст основних ритмів електроенцефалографії при пред'явленні ольфакторної стимуляції у хворих з порушеннями нюхової функції при COVID-19	102
4.5. Аналіз даних щодо амплітудних показників ЕЕГ при пред'явленні ольфакторної стимуляції у хворих з порушеннями нюхової функції при COVID-19	111
4.6. Обговорення отриманих даних	118
РОЗДІЛ 5. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ПРОВЕДЕНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ	121
ВИСНОВКИ	128
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	131
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	132
ДОДАТОК А Наукові праці здобувача	152
ДОДАТОК Б Акти впровадження	154

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

ГРДС – гострий респіраторний дистрес-синдром

ЦНС – центральна нервова система

ЕЕГ – електроенцефалографія

АСЕ2 – ангіотензинперетворювальний фермент 2

фМРТ – функціональна магнітно-резонансна томографія

ПТСР – посттравматичний стресовий розлад

Статистичні позначення:

M	– середнє арифметичне значення
SD	– стандартне відхилення
p	– рівень статистичної значущості
r	– коефіцієнт кореляції Пірсона
φ^*	– кутове перетворення Фішера

ВСТУП

Актуальність проблеми. COVID-19 – це інфекційне захворювання, що викликається коронавірусом SARS-CoV-2. Гостра вірусна інфекція COVID-19 визнана пандемією XXI століття. Через масштабну пандемію вірус SARS-CoV-2 опинився в центрі уваги численних досліджень [40, 82, 83, 171]. Вивчення наукових і клінічних проблем, пов'язаних з цим захворюванням, особливості ураження різних органів та систем коронавірусом, зважаючи на полісимптомність захворювання, описані фахівцями різних спеціальностей в численних літературних джерелах [2, 4, 26, 36, 43, 76, 128, 174]. COVID-19 є системним захворюванням, оскільки, крім дихальної воно може вражати і інші системи організму зокрема: серцево-судинну, нервову, кровотворну, шлунково-кишкову, імунну та ін. [9, 32, 42, 65, 78, 96, 112, 152]. При коронавірусній інфекції COVID-19 спостерігається значна кількість розладів із різноманітними клінічними проявами, серед яких є ураження серцево-судинної, центральної нервової систем та інших органів і систем організму людини.

Хоча на початку пандемії більше всього діагностувалось уражень дихальної та серцево-судинної системи, з плином часу з'ясувалось, що з цим захворюванням пов'язано дедалі більше соматичних та сенсорних симптомів, в тому числі у віддаленому періоді після захворювання [41, 65, 95, 102, 119]. В літературі є численні повідомлення про ураження сенсорних систем при COVID-19, зокрема – нюхової [37-39, 46, 51, 69-71, 98, 110, 123, 159].

На початку пандемії порушення нюхової функції вважалися одним з провідних симптомів і важливою диференційно-діагностичною ознакою захворювання на COVID-19. За даними літературних джерел, аносмію відзначали від 30 до 60 % пацієнтів першої хвилі COVID-19, і вона була раннім, а інколи – єдиним, але водночас характерним симптомом захворювання.

За час вивчення впливу вірусу SARS-CoV-2 як під час пандемії, так і після її закінчення досліджено цілу низку проявів з боку різних органів і систем [1-13]. Вірус мутував, змінювалася клінічна картина захворювання, однак вплив

залишився різноманітним і досить вираженим. Виявилося, що навіть нетяжкий перебіг COVID-19 може призводити до ускладнень, в тому числі відтермінованих. З'явилися поняття «довгого ковіду» та «постковідного синдрому». Також поширеними і тривалими виявилися сенсорні розлади при COVID-19 – порушення функції органів чуттів – слуху, нюху та смаку, а також функції рівноваги [44, 54, 57, 65, 114, 125, 118, 165].

Незважаючи на значну кількість проведених досліджень, різноманітні клінічні прояви захворювання з боку органів чуття все ще недостатньо вивчені, а рання цілеспрямована терапія у таких випадках має велике медичне і соціальне значення. Актуальними залишаються проблеми вдосконалення питань своєчасної діагностики та прогнозування сенсорних розладів в рамках постковідного синдрому, а також заходи реабілітації даного контингенту хворих [45, 58, 63, 65, 120, 143].

Нюх – це важлива функція в сучасному світі, хоча ольфакторний аналізатор відноситься до найбільш древніх сенсорних систем. Порушення нюхової функції значною мірою впливають на якість життя пацієнтів. Стійкі порушення нюхової функції дуже тяжко піддаються лікуванню [61, 173]. Не вивченим достатньою мірою залишається питання оцінки ураження центральних відділів нюхового аналізатора. Тим більше, важливим питанням залишається проблема об'єктивізація цього процесу.

На сьогодні існують попередні розробки для об'єктивного вивчення стану центральних відділів нюхового аналізатора [39, 113, 168]. Однак існуючі поодинокі зразки обладнання все ще знаходяться на стадіях розробки і не мають серійного виробництва, таке устаткування надзвичайно коштовне і малодоступне [13, 77, 105, 142, 170].

Тому пошук шляхів виявлення та оцінки вираженості центрального компоненту нюхових розладів та їх об'єктивізація є актуальним завданням. Зважаючи на те, що стійкі порушення нюху при COVID-19 досить часте явище, вивчення нюхових порушень у пацієнтів з коронавірусною хворобою є логічним. Хоча порушення нюху мають місце і при інших інфекційних захворюваннях.

Отже, вивчення порушень ольфакторної функції та визначення центральних розладів нюху при захворюванні на COVID-19 є актуальним. Лікування порушень нюху, особливо стійких аносмій, є складним завданням, тому своєчасне виявлення таких порушень має велике медичне і соціальне значення.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертація виконувалась в рамках науково-дослідної теми Державної установи «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка Національної академії медичних наук України», № держреєстрації 0121U113546.

Мета роботи – підвищення якості діагностики та прогнозування стійких порушень функції нюху у хворих на COVID-19 шляхом оцінювання центральних розладів нюхового аналізатора за даними електроенцефалографії (ЕЕГ).

Завдання дослідження:

1. Дослідити поширеність і характер порушень нюхової функції у хворих на COVID-19 за даними анкетування та аналізу звернень.
2. Оцінити стан верхніх дихальних шляхів, зокрема в зоні рецепторних структур нюхового аналізатора, у пацієнтів із коронавірусною хворобою та супутньою дисфункцією нюху.
3. Дослідити особливості біоелектричної активності головного мозку за даними ЕЕГ у хворих на COVID-19 з порушеннями нюхової функції.
4. Визначити найбільш інформативні показники електроенцефалографії для покращення якості діагностики центральних порушень нюхової функції у хворих на COVID-19.
5. На основі отриманих результатів визначити критерії прогнозування стійких порушень нюху у хворих на COVID-19.

Об'єкт дослідження – стан ЛОР-органів та верхніх дихальних шляхів, частота, характер та ступінь вираженості порушень нюхової функції, а також функціональний стан центральної нервової системи у хворих на COVID-19.

Предмет дослідження – показники клініко-інструментального обстеження пацієнтів із нюховою дисфункцією на тлі COVID-19 за результатами структурованого анкетування, ендоскопічного огляду верхніх дихальних шляхів та комп'ютерної електроенцефалографії

Методи дослідження: клініко-анамнестичні (анкетування, збір анамнезу), інструментальні (ендоскопічне обстеження порожнини носа та верхніх дихальних шляхів), електрофізіологічні (комп'ютерна електроенцефалографія), а також методи біостатистичного аналізу отриманих результатів.

Наукова новизна

Доведено, що за умов стійкої дисфункції нюху на тлі COVID-19 провідну роль відіграють центральні розлади ольфакторного аналізатора. Про це об'єктивно свідчать зміни біоелектричної активності головного мозку у вигляді зростання частки повільнохвильової (дельта- та тета-діапазонів) і бета-активності, зниження відсоткового вираження альфа-ритму, а також відсутності реакції біоелектричної активності головного мозку у відповідь на ольфакторні стимули.

Визначено, що об'єктивним нейрофізіологічним маркером адекватного сприйняття нюхових подразників та їх аналізу у мозкових центрах є статистично значуще посилення тета- й бета-активності у скроневих відведеннях ЕЕГ відносно вихідного (фонового) рівня.

Показано, що співвідношення показників біоелектричної активності головного мозку під час фонового запису та функціональної проби з гіпервентиляцією має суттєве діагностичне значення за умов нюхової дисфункції, оскільки відображає інтегральний функціональний стан стовбурових структур і дихальних центрів.

Доведено, що реактивність біоелектричної активності головного мозку у відповідь на ольфакторні стимули з різними фізико-хімічними характеристиками (одоранти з переважно нюховим, тригемінальним або змішаним типом дії) має

високу інформативність для діагностики ольфакторних розладів та розмежування рецепторного (периферичного) та центрального рівнів ураження нюхового аналізатора.

Практичне значення

Розроблено та впроваджено структурований опитувальник, який дає змогу своєчасно виявити наявність та характер порушень нюхової функції у хворих на COVID-19.

Доведено, що дослідження біоелектричної активності головного мозку в запропонованому модифікованому варіанті із застосуванням специфічних ольфакторних стимулів та оригінального алгоритму аналізу отриманих результатів у пацієнтів, які перенесли COVID-19, дає змогу об'єктивно виявити центральний компонент дисфункції нюхового аналізатора.

Запропоновано оригінальний об'єктивний метод діагностики порушень нюхової функції, заснований на визначенні відсоткового вмісту основних ритмів ЕЕГ під час пред'явлення стандартизованих ольфакторних стимулів, а також на аналізі співвідношення змін біоелектричної активності головного мозку в циклах «фоновий запис / гіпервентиляція».

Визначено прогностичні критерії розвитку стійких розладів нюху з центральним компонентом: тяжкість перебігу COVID-19, тривале зниження нюхової чутливості після одужання, збільшення вмісту повільно-хвильової активності на ЕЕГ.

Запропонований метод пред'явлення доступних стандартизованих одорантів дозволяє оцінити стан нюхової функції без застосування коштовних промислових наборів запахів.

Особистий внесок здобувача. Автором роботи самостійно виконані аналіз даних літератури, відбір хворих, клінічний огляд, обстеження. Визначені напрямки і завдання досліджень, проведено інструментальні обстеження та аналіз їх результатів. Автор особисто провів статистичний аналіз отриманих

результатів дослідження, самостійно написав всі розділи дисертації, сформулював висновки і практичні рекомендації.

Впровадження в практику. Результати проведених досліджень впроваджені в роботі відділу голосу і слуху та Центру кохлеарної імплантації Державної установи “Інститут оториноларингології ім. проф. О.С. Коломійченка Національної академії медичних наук України” (Київ), отоларингологічного відділення Комунального підприємства «Полтавська обласна клінічна лікарня імені М.В. Скліфосовського Полтавської обласної ради», кафедри оториноларингології з офтальмологією Полтавського державного медичного університету, приватної клініки ЛДЦ «Приватна клініка «Безега і К».

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації представлені на щорічних традиційних осінніх конференціях Українського наукового медичного товариства лікарів-отоларингологів (2023, 2024, 2025), IV(2022) V (2023), VI (2024) та VIII (2026) Україно-польських конгресах «Інноваційні технології в оториноларингології».

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 11 наукових праць, в т.ч. 6 статей в спеціалізованих фахових виданнях, з яких 1 одноосібна, а також 5 тез у матеріалах конгресів і конференцій.

Об’єм та структура роботи.

Дисертацію викладено українською мовою на 131 сторінці друкованого тексту, який складається із вступу, 5 розділів, в т.ч. огляду даних літератури та 4 розділів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій і списку використаних літературних джерел, що містить 185 робіт, із яких 35 кирилицею та 150 латиницею. Робота містить 18 таблиць та 44 рисунки.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ДАНИХ ЛІТЕРАТУРИ

1.1 COVID-19: деякі питання епідеміології і клінічна картина

Коронавірусна хвороба 2019 (COVID-19) є гострим інфекційним захворюванням, спричиненим вірусом SARS-CoV-2, що вперше був ідентифікований наприкінці 2019 року в Китаї та швидко набув глобального поширення, зумовивши пандемію, оголошену Всесвітньою організацією охорони здоров'я у березні 2020 року [164]. 07 лютого 2020 р. Міжнародний комітет по таксономії вірусів надав новому патогену офіційну назву – SARS-CoV-2, враховуючи його спільні риси із збудником тяжкого гострого респіраторного синдрому (SARS-CoV), а спричинене їм захворювання згодом отримало назву COVID-19 (COrona VIrus Disease 2019). Специфічні ускладнення якого можуть включати вірусну пневмонію, що може супроводжуватися гострим респіраторним дистресс-синдромом або дихальною недостатністю з ризиком смерті [38]. Пандемія COVID-19 стала безпрецедентним викликом для систем охорони здоров'я у всьому світі, зумовивши значну захворюваність, смертність та соціально-економічні наслідки [70, 83, 111, 163].

З епідеміологічної точки зору SARS-CoV-2 належить до родини Coronaviridae та характеризується високою контагіозністю. Основним механізмом передачі інфекції є повітряно-крапельний та аерозольний, що реалізується під час тісного контакту між людьми, особливо у закритих приміщеннях із недостатньою вентиляцією [122]. Доведено також можливість контактного шляху передачі через контаміновані поверхні, хоча його значення є менш суттєвим. Інкубаційний період COVID-19 у середньому становить від 2 до 14 діб, найчастіше – близько 5–6 діб [102].

Важливою особливістю епідеміології COVID-19 є наявність безсимптомних та пресимптомних форм інфекції, які відіграють значну роль у поширенні захворювання. За різними оцінками, частка безсимптомних випадків може

становити від 20 до 40 %, що ускладнює контроль за розповсюдженням вірусу [55, 133]. Крім того, встановлено, що найбільш інтенсивне вірусне виділення спостерігається у перші дні захворювання, включаючи період до появи клінічних симптомів [130].

Сприйнятливість до інфекції є загальною, однак ризик тяжкого перебігу значно підвищується у пацієнтів похилого віку та осіб із супутніми захворюваннями, такими як серцево-судинна патологія, цукровий діабет, ожиріння та хронічні захворювання легень [162]. У той же час, у дітей та молодих людей захворювання частіше має легкий або безсимптомний перебіг, хоча описані випадки розвитку тяжких ускладнень, зокрема мультисистемного запального синдрому [121].

Клінічна картина COVID-19 є надзвичайно варіабельною — від повної відсутності симптомів до тяжкого гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС) та поліорганної недостатності. Найбільш типовими симптомами є підвищення температури тіла, сухий кашель, загальна слабкість, задишка, міалгії та головний біль [105, 124, 147]. Згідно з даними наукових досліджень, в інфікованих COVID-19 може виникнути втрата слуху (7,6%), дзвін у вухах, відомий як шум у вухах – тинітус (майже 15%) і запаморочення, яке часто починається у внутрішньому вусі (7,2%) [19, 21-24]. При цьому дослідження вчених Стенфордського університету, Массачусетського технологічного інституту та Массачусетського відділення патології ока та вуха, надають докази того, що вірус SARS-CoV-2, що викликає COVID-19, може безпосередньо інфікувати внутрішнє вухо, включаючи волоскові клітини, які мають вирішальне значення як для слуху, так і для рівноваги. [42-44, 150, 159]. Також вчені вказують на можливе зниження слуху внаслідок судинних порушень [26, 27, 28]. Значна частина пацієнтів також відзначає втрату нюху (аносмію) та смаку (агевзію), що стали характерними ознаками COVID-19 і можуть виникати навіть за відсутності інших симптомів [19, 21, 47, 48].

Згідно з численними дослідженнями, середній вік пацієнтів становив 56 років (діапазон 55-65 років), і в основному хворіли чоловіки через високу

концентрацію ACE2 у них [113, 162]. Середній термін початку захворювання становив 8 днів (діапазон 5-13 днів). Оскільки доступність даних щодо супутніх захворювань обмежена, важливо корелювати ці дані з уже відомими факторами, що роблять людей вразливими до інфекцій SARS і MERS-CoV, до яких відносяться куріння, гіпертонія, діабет, серцево-судинні захворювання або хронічні хвороби [98, 163]. Середній вік летальних випадків у Італії, за даними Національного інституту здоров'я, становив 81 рік. У Китаї рівень смертності збільшувався з віком, досягаючи 18% серед пацієнтів віком понад 80 років [162]. Це спрямування на старше населення пов'язане з наявністю хронічних захворювань та зниженням імунної функції, що часто призводить до синдрому цитокінового шторму та гіперзапалення [34, 35, 107, 161].

Патогенез захворювання пов'язаний із взаємодією вірусу з рецепторами ангіотензинперетворювального ферменту 2 (ACE2), які експресуються у клітинах дихальних шляхів, легеневій тканині, ендотелії судин, а також у різних органах і системах [94, 101-103]. Це зумовлює не лише ураження респіраторної системи, але й мультисистемний характер патологічного процесу. У тяжких випадках розвивається так званий «цитокіновий шторм», що супроводжується надмірною імунною відповіддю, системним запаленням та ураженням органів [92, 120, 160]. Залежно від тяжкості перебігу виділяють легку, середньотяжку, тяжку та критичну форми COVID-19. Легка форма характеризується наявністю симптомів гострої респіраторної інфекції без ознак пневмонії, тоді як середньотяжка супроводжується розвитком вірусної пневмонії, підтвердженої рентгенологічно або за допомогою комп'ютерної томографії [130]. Тяжкі форми характеризуються дихальною недостатністю, зниженням сатурації кисню та необхідністю кисневої підтримки, тоді як критичні стани включають ГРДС, сепсис та септичний шок [148, 165]. Таким чином, COVID-19 є складним мультисистемним захворюванням із різноманітними клінічними проявами та значною епідеміологічною варіабельністю. Розуміння особливостей його поширення, патогенезу та клінічного перебігу є ключовим для розробки ефективних підходів до діагностики, лікування та профілактики, що, у свою

чергу, має важливе значення для зниження тягаря захворювання на глобальному рівні.

1.2 Структура нюхового аналізатора та методи оцінки ольфакторної функції

Нюховий мозок вважають найстарішою частиною мозку. Нюховий аналізатор сприяє орієнтації організму в навколишньому просторі та процесу пізнання зовнішнього світу. Він впливає на харчову поведінку, бере участь в апробації їжі на їстівність, на оборонну поведінку, оскільки допомагає уникнути небезпеки завдяки здатності розрізняти шкідливі для організму речовини, а також впливає на емоційну поведінку людини.

Нюховий аналізатор поділяється на три відділи: рецепторний, провідниковий і центральний відділ. Периферійна (рецепторну) частина нюхового аналізатора представлена Regio olfactoria (нюхова ділянка), розташована у верхніх відділах слизової оболонки носової порожнини від верхнього краю середньої носової раковини до склепіння носової порожнини і включає прилеглий відділ носової перегородки. Слизова оболонка тут вкрита специфічним епітелієм, який складається з опорних (підтримуючих), базальних та нюхових нейросенсорних клітин. Поверхня нюхового епітелію покрита секретом специфічних трубчасто-альвеолярних (Боуменових залоз), який є універсальним розчинником органічних речовин. Саме в цьому секреті розчиняються пахучі речовини, після чого вони можуть сприйматися рецептурними білками. Підтримуючі епітеліоцити мають пігментні включення коричневого кольору. Значення пігменту достатньо не вивчене, але його зникнення супроводжується втратою нюху [17]. Базальні клітини знаходяться на базальній мембрані і є джерелом регенерації для підтримуючих епітеліоцитів.

Провідниковий відділ представлений нейросенсорними нюховими клітинами. Вони мають короткий відросток - видозмінений дендрит та довгий - аксон. Короткі периферійні відростки закінчуються потовщеннями, нюховими

булавами. Нюхові булави на своїй верхівці мають рухливі війки, котрі збільшують нюхову поверхню до 5 см². Нейроепітелій характеризується наявністю нюхових нейронів, аксони яких проходять крізь решітчасту пластинку решітчастої кістки й утворюють синапси з нейронами центральної нюхової нервової системи. Ця група аксонів формує нюховий тракт, що з'єднується з нюховою цибулиною на вентральній поверхні лобової частки. Далі аксони прямують до нюхової кори, розташованої в нижній та медіальній частинах скроневої частки. Деякі з них проєктуються до лімбічної системи та гіпоталамуса, де запахи пов'язуються з довготривалою пам'яттю та емоційними реакціями. Новіші дослідження виявили ширше поширення нюхового епітелію, що охоплює передньо-бічну частину середньої носової раковини та задню частину носової перегородки [71]. Частинки пахучих речовин (одоранти) потрапляють у ніс під час вдиху, переносяться турбулентним потоком повітря до нюхового епітелію у верхній частині носової порожнини й розчиняються в слизовій оболонці. Ці молекули одорантів транспортуються за допомогою білків-переносників до нюхових рецепторів, розташованих у клітинній мембрані дендрита нюхового нейрона. Зв'язування одорантів зі специфічними нюховими рецепторами викликає зміну мембранного потенціалу нюхових нейронів, що забезпечує передачу сигналів до мозку. Окрім звичайного шляху, деякі одоранти досягають нюхового епітелію, піднімаючись через носоглотку та задні хоани. Такий ретроназальний нюх частково зумовлює відчуття смаку (аромату) під час споживання їжі та рідин. Це може пояснити, чому порушення нюхової функції впливає на відчуття смаку [133-136].

Оцінка ольфакторної (нюхової) функції є мультидисциплінарною проблемою, яка має фундаментальне значення для оториноларингології, неврології та внутрішньої медицини [29]. Інтерес до точної верифікації нюхових розладів значно зріс після появи SARS-CoV-2, оскільки ураження ольфакторної системи є одним із найбільш яскравих проявів нейротропності та системного запального потенціалу даної інфекції [10]. Як показує клінічна практика, рутинне опитування пацієнтів демонструє низьку чутливість (до 30% хибнонегативних

результатів), оскільки суб'єктивне сприйняття власного нюху часто є викривленим [11, 13, 16]. Це зумовлює необхідність впровадження стандартизованих інструментальних та психофізичних методів оцінки [11].

У сучасній медичній науці всі методи дослідження ольфакторного аналізатора класифікують на дві основні групи: психофізичні (суб'єктивні), які базуються на свідомій відповіді пацієнта, та об'єктивні (електрофізіологічні та візуалізаційні), що реєструють фізіологічні реакції організму незалежно від волі обстежуваного [97].

Психофізичні (суб'єктивні) тести залишаються базовим інструментом клінічної діагностики завдяки їхній високій валідизації та рівню стандартизації. У європейській практиці найбільше визнання здобула тестова система Sniffin' Sticks (Burghart Messtechnik, Німеччина). Цей метод використовує спеціальні повстяні маркери, заповнені одорантами, і базується на оцінці трьох незалежних параметрів — матриці TDI: T (Threshold) — поріг сприйняття: визначення мінімальної концентрації фенілетилового спирту (запах троянди) або н-бутанолу, яку здатний відчути пацієнт методом потрійного примусового вибору [107]. D (Discrimination) — дискримінація (розрізнення): здатність пацієнта відрізнити один запах від двох інших (тріадний тест) за умови використання 16 різних одорантів [54]. I (Identification) — ідентифікація: тест на вибір правильної назви запаху із чотирьох запропонованих варіантів (включає 16 загальновідомих одорантів) [138]. Сума балів TDI дозволяє чітко диференціювати нормосмію ($\text{TDI} \geq 30,75$), гіпосмію ($16,25 < \text{TDI} < 30,5$) та функціональну аносмію ($\text{TDI} \leq 16$). Іншим міжнародним стандартом є Університетський тест ідентифікації нюху Пенсільванії (UPSIT), який базується на технології «подряпай і нюхай» (microencapsulated odorants) і містить 40 тестових буклетів [70]. Перевагою UPSIT є його висока ретестова надійність, проте суттєвим обмеженням виступає культурна залежність деяких одорантів, нетипових для Східної Європи, що потребує локальної крос-культурної адаптації (Sorokowska et al., 2024). Спрощені експрес-панелі, такі як розробки Коннектикутського клінічного дослідницького центру (CCCRC), широко застосовуються для швидкого

скринінгу, проте вони не здатні детально верифікувати початкові стадії когнітивно-асоційованого зниження нюху [51]. У вітчизняній практиці тривалий час використовувався метод ольфактометрії за Берштейном (набір із 7 флаконів), проте сучасні дослідження доводять, що цей метод є застарілим, оскільки агресивні речовини (аміак, оцтова кислота) стимулюють не лише нюховий, але й трійчастий нерв, що призводить до хибнопозитивних результатів у пацієнтів із повною аносмією.

Об'єктивні методи дослідження ольфакторної системи необхідні у випадках експертизи працездатності, судової медицини (виявлення симуляції), діагностики у пацієнтів із когнітивними розладами чи порушеннями свідомості, а також у педіатричній практиці [13]. Ольфакторні викликані потенціали (OERPs): метод полягає в синхронній реєстрації потенціалів у складі електроенцефалограми під час специфічної стимуляції слизової оболонки носа короткочасними імпульсами одоранту за допомогою спеціального ольфактометра [105]. За даними досліджень, амплітуда та латентність хвиль N1 і P2 дають безпомилкову інформацію про цілісність провідних шляхів від рецептора до первинної ольфакторної кори [142]. Важливою умовою є подача газу в постійному потоці повітря з контрольованою температурою та вологістю, щоб уникнути активації трійчастого нерва.

Однак, обладнання для проведення цього дослідження дуже вартісне і важко доступне, тому що на сьогодні у світі є лише три виробники, які пропонують відповідне устаткування: Burghart Messtechnik (Німеччина), BIOPAC Systems, Inc. (США), g.tec medical engineering (Австрія).

Нейровізуалізаційні методи (фМРТ та МРТ-волюметрія): функціональна магнітно-резонансна томографія (фМРТ) дозволяє фіксувати рівень оксигенації крові (BOLD-сигнал) в ольфакторних структурах головного мозку під час інгаляції запахів [77]. МРТ-волюметрія нюхових цибулин (olfactory bulb volume) є найважливішим прогностичним маркером: зменшення об'єму цибулин нижче 40 мм³ свідчить про глибокі нейродегенеративні процеси або тривалу

постінфекційну атрофію епітелію, що вказує на низький потенціал відновлення нюху [3, 15].

1.3. Ураження сенсорних систем при COVID-19

Порушення нюхової функції є одним із найбільш характерних і водночас специфічних симптомів коронавірусної хвороби COVID-19, що привернуло значну увагу дослідників і клініцистів у всьому світі [139]. На початкових етапах пандемії аносмія та гіпосмія розглядалися як другорядні прояви захворювання, однак подальші клінічні спостереження засвідчили їх високу поширеність та діагностичну значущість, особливо у пацієнтів із легким і середньотяжким перебігом [24,28,139].

Згідно з результатами багатьох досліджень, частота порушень нюху при COVID-19 коливається в широких межах — від 40% до 80%, що залежить від методів оцінки, віку пацієнтів та тяжкості захворювання [29,164]. При цьому у значної частини хворих аносмія виникає раптово, без попередніх симптомів респіраторної інфекції, що суттєво відрізняє COVID-19 від інших вірусних уражень верхніх дихальних шляхів [9, 111].

З клінічної точки зору розрізняють кілька типів порушення нюху: аносмію (повна втрата нюху), гіпосмію (зниження нюхової чутливості), паросмію (спотворене сприйняття запахів) та фантосмію (відчуття запахів за відсутності стимулу). У контексті COVID-19 найчастіше спостерігається гостра аносмія або гіпосмія, тоді як паросмія і фантосмія частіше розвиваються на етапі відновлення нюхової функції [89].

Патогенез нюхових порушень при COVID-19 є складним і багатокомпонентним, включаючи як периферичні, так і центральні механізми [39]. Однією з ключових особливостей SARS-CoV-2 є його здатність уражати клітини нюхового епітелію, зокрема sustentacular cells, які забезпечують структурну та метаболічну підтримку нюхових рецепторних нейронів [48].

Встановлено, що ці клітини експресують рецептори ACE2 та TMPRSS2, що робить їх основною мішенню для вірусу.

Ураження підтримуючих клітин призводить до порушення гомеостазу нюхового епітелію, зміни іонного балансу та метаболічного забезпечення нейронів, що в кінцевому результаті спричиняє дисфункцію нюхового аналізатора [46, 50]. При цьому самі нюхові нейрони часто залишаються морфологічно інтактними, що пояснює відносно швидке відновлення нюху у більшості пацієнтів.

Однак у частини хворих спостерігається більш тривалий або навіть персистуючий перебіг аносмії, що свідчить про залучення центральних механізмів. Зокрема, вірус може проникати до центральної нервової системи через нюховий нерв, використовуючи транснейрональний транспорт [12, 38]. Це підтверджується експериментальними даними та результатами нейровізуалізаційних досліджень.

Встановлено, що серед пацієнтів із позитивним результатом тесту на COVID-19 частота порушень нюху та смаку варіювала від 11% до 86% [112, 121]. Цей показник був вищим порівняно з пацієнтами, які мали негативний результат тесту на COVID-19 (частота порушень — від 12% до 27%) [42, 124, 141, 165].

Порушення нюху та смаку при COVID-19, вочевидь, мають відмінні характеристики порівняно з порушеннями, спричиненими іншими описаними вище вірусами. Часто вони є першими симптомами, на які скаржаться пацієнти з легким перебігом COVID-19 [32, 152].

Здається, що ці порушення виникають безпосередньо перед появою загальних симптомів (лихоманки, кашлю, міалгії та задишки), одночасно з ними або одразу після їх початку. У випадках, коли ці симптоми виникають до появи загальних симптомів, частота їхньої появи становить від 11,8% до 58% [42, 78, 112, 153].

При виникненні одразу після появи загальних симптомів медіана часу до їхньої появи становила від 3,3 до 4,4 дня [104, 151]. Симптоми аносмії, гіпосмії, агевзії та дисгевзії зазвичай зберігаються протягом приблизно 7–14 днів,

причому в більшості пацієнтів стан покращується через два тижні [114, 164]. У 13–50% випадків вони супроводжуються незначною обструкцією носа, але зазвичай не мають інших ринологічних симптомів (наприклад, закладеності носа, ринореї, свербіжу, болю в ділянці обличчя), що підтверджується відносно низьким балом за шкалою SNOT-22 у когорті дослідження Spinato та співавт. [140, 164]. У деяких дослідженнях повідомлялося, що дисфункція нюху була єдиним симптомом. Хемосенсорна дисфункція спостерігалася переважно в жінок і пацієнтів молодшого віку. Повідомлялося, що в пацієнтів із порушенням нюху та смаку ймовірність наявності COVID-19 була в 6–10 разів вищою.

У двох дослідженнях повідомлялося, що пацієнти з COVID-19, які мали порушення нюху та смаку, зберігали здатність розрізняти солодкий, солоний і гіркий смаки (за які відповідають специфічні смакові аферентні шляхи); частка таких пацієнтів становила від 60% до 88,9%. Це свідчить про те, що вірус COVID-19 може мати спорідненість або тропізм до певних рецепторів нюхової системи [42, 44, 88].

Частота порушень нюху та смаку була вищою в Європі (34–86%), Північній Америці (19–71%) та на Близькому Сході (36–98%) порівняно з когортами пацієнтів з Азії (11–15%). Деякі автори вважали, що це зумовлено меншою увагою до таких симптомів, як закладеність носа, ринорея та хемосенсорні розлади, у цих групах через особливості початкового клінічного перебігу, швидке поширення та тяжкість захворювання [112].

Водночас у масштабному епідеміологічному дослідженні за участю 1099 пацієнтів із Китаю було зафіксовано, що найпоширенішими симптомами були кашель (68%), лихоманка (44%), втомлюваність (34%) та виділення мокротиння (34%) [82]. Закладеність носа або ринорея спостерігалися у 4–6% пацієнтів цієї когорти, що узгоджується з даними іншого дослідження, проведеного в Китаї [82, 162]. Набряк мигдаликів і гіперемія слизової оболонки горла становили 2% скарг, а біль у горлі – 14%.

Отже, клінічні відмінності в пацієнтів можуть бути зумовлені спорідненістю вірусу COVID-19 до різних тканин у представників різних етнічних груп або ж імовірною мутацією геному вірусу в Європі та Північній Америці.

Спочатку вважалося, що причиною аносмії є механічна обструкція, спричинена надмірним утворенням слизу під час активної інфекції; однак стійка аносмія у пацієнтів із нормальними показниками акустичної ринометрії після перенесеної інфекції свідчить про те, що в основі цього стану може лежати інший патофізіологічний механізм, який призводить до більш тривалого пошкодження [158].

Вірус COVID-19 потрапляє в організм людини через рецептор на поверхні клітини, відомий як ангіотензинперетворювальний фермент 2 (ACE2); цей рецептор експресується в епітелії дихальних шляхів, паренхімі легень, ендотелії судин, а також у клітинах нирок і тонкої кишки [116]. Рецептор ACE2 зв'язується з глікопротеїном S1 (шипоподібним білком) у вірусній оболонці. Після цього вірус проникає в клітину-хазяїна шляхом ендоцитозу. Однак для цього процесу необхідний другий білок — трансмембранна серинова протеаза 2 (TMPRSS2). TMPRSS2 — це протеаза, що міститься в ендосомальному компартменті; вона активує (праймує) та розщеплює глікопротеїн S1, уможливлюючи злиття вірусної оболонки з мембраною ендосоми клітини-хазяїна. Відомо, що респіраторні віруси, такі як вірус грипу А, вірус парагрипу та вірус японського енцефаліту, використовують нюхові нерви для проникнення в центральну нервову систему [113,164]. Аналогічним чином, у дослідженнях на мишах було показано, що SARS-коронавірус здатний проникати в порожнину черепа транснейронним шляхом через нюхову цибулину після інтраназального введення [131]. Тому вважається, що SARS-CoV-2 може мати такі самі властивості, як і його попередники. Дослідження, проведені ще в 1960-х роках, продемонстрували, що коронавіруси є нейроінвазивними та нейротропними. Це означає, що вони здатні проникати в центральну нервову систему (ЦНС), інфікувати нейрони й гліальні клітини, а також провокувати надмірну реакцію імунної системи [68]. Це спостерігалось в Ухані (Китай), де в деяких пацієнтів із

COVID-19 також виявляли неврологічні симптоми, такі як головний біль, нудота та блювання [93].

Магнітно-резонансна томографія у пацієнтів із COVID-19 продемонструвала зміни в нюхових цибулинах, включаючи їх гіпоінтенсивність, набряк або зменшення об'єму [101]. Крім того, виявлено зміни у кортикальних структурах, пов'язаних із обробкою нюхової інформації, таких як орбітофронтальна кора та гіпокамп, що свідчить про можливий вплив вірусу на центральні відділи нюхового аналізатора.

Важливу роль у патогенезі відіграє також запальна відповідь. Локальне запалення в слизовій оболонці носової порожнини супроводжується вивільненням цитокінів, які можуть негативно впливати на функцію нюхових рецепторів та сприяти їх тимчасовій дисфункції [54, 64, 126]. На відміну від класичних респіраторних інфекцій, при COVID-19 цей процес часто відбувається без значного набряку слизової оболонки, що ще раз підкреслює нейросенсорний характер аносмії.

З позицій оториноларингології важливим є те, що порушення нюху при COVID-19 у більшості випадків не супроводжується вираженою обструкцією носових ходів. Це дозволяє диференціювати даний стан від провідникової аносмії, яка виникає при ринітах або синуситах [11]. Таким чином, у клінічній практиці необхідно враховувати особливості перебігу та механізми розвитку нюхових розладів для правильної діагностики.

З неврологічної точки зору аносмія може розглядатися як ранній маркер ураження центральної нервової системи при COVID-19 [121]. У ряді досліджень показано, що пацієнти з тривалими порушеннями нюху мають більший ризик розвитку когнітивних порушень та інших неврологічних симптомів [73]. Це підкреслює необхідність мультидисциплінарного підходу до ведення таких хворих.

Окрему увагу слід приділити постковідним нюховим розладам, які можуть зберігатися протягом кількох місяців після перенесеної інфекції. За даними літератури, приблизно у 10–20% пацієнтів спостерігається тривала гіпосмія або

паросмія, що значно впливає на якість життя [45]. Такі порушення можуть супроводжуватися психологічними проблемами, включаючи депресію та тривожні розлади.

Механізми тривалих нюхових порушень пов'язані з порушенням регенерації нюхового епітелію, а також із можливими змінами в центральних структурах мозку. Відомо, що нюхові нейрони мають здатність до регенерації, однак цей процес може бути порушений внаслідок запалення або пошкодження стовбурових клітин [146].

Дуже часто при захворюванні на COVID-19 у пацієнтів спостерігається поєднане ураження кількох органів чуття. Найчастіше спостерігається поєднання ураження нюхового та смакового аналізаторів [18, 21, 24].

У середині березня 2020 року німецький вірусолог професор Гендрік Штрек повідомив, що понад дві третини з 200 пацієнтів із підтвердженим діагнозом COVID-19, опитаних у лікарні, скаржилися на втрату нюху та смаку. Франція у своєму прес-релізі, оприлюдненому за результатами опитування 55 пацієнтів із COVID-19, зазначила, що аносмія без закладеності носа є патогномонічною ознакою інфікування COVID-19.

Ураження смакового аналізатора, або густаторна дисфункція, є одним із найбільш специфічних та поширених проявів як гострого періоду COVID-19, так і хронічного постковідного синдрому. Клінічні розлади смаку об'єднують терміном дисгевзія, що включає повну втрату смакових відчуттів (агевзію), їх зниження (гіпогевзію), посилення (гіпергевзію), а також викривлене сприйняття або наявність фантомних присмаків. Довгий час у науковій літературі домінувала думка, що втрата смаку при COVID-19 є вторинним феноменом, зумовленим виключно супутньою аносмією, оскільки ретроназальний нюх безпосередньо формує інтегральне сприйняття флейвору їжі. Проте новітні фундаментальні дослідження з використанням об'єктивних психофізичних тестів та біопсії смакових бруньок язика довели наявність прямого, ізольованого ураження периферичного та центрального відділів густаторного аналізатора [96].

Патогенез гострої та затяжної дисгевзії базується на високій спорідненості вірусу SARS-CoV-2 до клітин епітелію ротової порожнини. Слизова оболонка спинки язика та безпосередньо клітини смакових бруньок експресують високу щільність рецепторів ангіотензинперетворювального ферменту 2 типу (ACE2) та трансмембранної серинової протеази 2 (TMPRSS2) [46, 52]. Внаслідок інвазії вірусу розвивається каскад патофізіологічних порушень. Найбільш значущим науковим відкриттям останнього часу стала верифікація вибіркового ураження клітин смакових бруньок II типу, які відповідають за сприйняття солодкого, гіркого та уамі [75]. Методом кількісної ПЛР у пацієнтів із затяжними формами Long COVID виявлено критичне зниження експресії матричної РНК ключових сигнальних білків — PLC β 2 (фосфоліпази С-бета-2) та рецепторного гена TAS1R3 [102]. При цьому архітектоніка та іннервація самих смакових бруньок найчастіше залишаються гістологічно збереженими. Цей молекулярний дефект пояснює, чому у пацієнтів вибірково випадає сприйняття солодкого, гіркого та уамі, тоді як солоний та кислий смаки, за трансдукцію яких відповідають клітини III типу, що функціонують через прямі іонні канали, залишаються інтактними. Паралельно розвивається дефіцит іонів цинку, який виступає кофактором для ферменту карбоангідрази VI, що регулює ріст та фізіологічну регенерацію смакових клітин. Вірус для власної реплікації активно використовує внутрішньоклітинні запаси цинку, що викликає локальний клітинний дефіцит і призводить до швидкої атрофії мікроворсинок смакових пор та спотворення смакової рецепції. Гострий локальний ендотеліт та макрофагальна інфільтрація супроводжуються локальним викидом прозапальних інтерлейкінів (IL-6, TNF- α), що змінює хімічний склад та рН слини, блокуючи нормальний доступ молекул смакових стимулів до рецепторних пор.

Стійка персистенція дисгевзії понад 3–6 місяців у структурі Long COVID свідчить про залучення провідникових та центральних відділів аналізатора [63, 1]. Периферична смакова інформація передається до ЦНС через систему трьох черепних нервів: барабанну струну (гілка n. *facialis* — VII пара, передні 2/3 язика), язикоглотковий (n. *glossopharyngeus* — IX пара, задня 1/3 язика) та

блукаючий нерв (n. vagus — X пара, надгортанник). Тривале ураження смаку обумовлене розвитком поствірусної імунної дисрегуляції та нейропатії зазначених нервових стовбурів [24]. Запальний сигнал ретроградно поширюється до ядер солітарного тракту в довгастому мозку, викликаючи локальну активацію мікроглії. Нейровізуалізаційні дослідження за допомогою ПЕТ та МРТ підтверджують, що у пацієнтів із хронічною постковідною агевзією фіксуються стійкі зони гіпометаболізму та зменшення об'єму сірої речовини в первинній смаковій корі (острівковій корі) та орбітофронтальній корі головного мозку [17, 170]. Такий центральний механізм пояснює, чому у пацієнтів із затяжним перебігом Long COVID хронічні розлади смаку практично завжди поєднуються з когнітивним дефіцитом («мозковим туманом»), депресивними станами та порушеннями харчової поведінки, значно знижуючи загальну якість життя та створюючи ризики нутрієнтного виснаження [69,127].

Таким чином, патогенез густаторної дисфункції при COVID-19 еволюціонував від уявлень про супутній симптом риніту до доведеної концепції молекулярного блоку сигнальних білків (PLC β 2/TAS1R3) у клітинах смакових бруньок II типу на тлі ретроградного нейрозапалення церебральних смакових центрів [4, 133]. Невивченими залишаються патогенетичні кореляції між дефіцитом конкретних смакових модальностей та ступенем вираженості когнітивних порушень при Long COVID, викликаному новими мутаційними варіантами вірусу.

Окрему увагу в сучасних дослідженнях приділяють постковідному синдрому (long COVID), який характеризується тривалим збереженням симптомів після гострої фази захворювання. До найбільш частих проявів належать хронічна втома, когнітивні порушення, задишка, а також тривалі порушення нюху та смаку [76, 129]. Це свідчить про довготривалий вплив SARS-CoV-2 на організм та необхідність подальшого вивчення його патофізіологічних механізмів.

Згідно з сучасними клініко-епідеміологічними оцінками, від 31% до 69% пацієнтів, які перенесли гостру фазу інфекції SARS-CoV-2, надалі страждають

від тривалого персистувального синдрому після первинного клінічного одужання [154, 163]. На початкових етапах формування Long COVID у структурі скарг хворих домінує полісимптомна картина, клінічне ядро якої складають: хронічна втомлюваність і слабкість — реєструються у 29% випадків; когнітивна дисфункція — виявляється у 28% обстежених пацієнтів; психоемоційні розлади (зокрема, персистувальний тривожний синдром) — охоплюють до 27% осіб; ознаки респіраторної дисфункції (диспное / задишка) — верифікуються у 21% реконвалесцентів; больові соматичні синдроми, такі як міалгії, немотивоване серцебиття, кардіалгії (біль у грудях) та артралгії — спостерігаються у 18% хворих [80].

Аналіз регіональних епідеміологічних даних (зокрема, популяційних зрізів у Великій Британії) демонструє схожу тенденцію розподілу симптомів серед пацієнтів із затяжним перебігом Long COVID [41]. Так, провідне місце в структурі звернень посідає хронічна втома, яка уражує 51% пацієнтів, тоді як задишка реєструється у 35% осіб, а артралгії та виражені труднощі з концентрацією уваги виявляються з однаковою частотою — у 25% хворих.

Зазначені закономірності повністю підтверджуються результатами масштабного метааналізу, що охопив 36 незалежних клінічних досліджень. Науковці визначили втому, когнітивний дефіцит, суглобовий синдром, а також тривожні та депресивні розлади як ключові первинні клінічні маркери постковідного стану [57]. Крім того, проведення великих міжнародних опитувань дозволило зафіксувати тріаду найпоширеніших ознак патології — патологічну втомлюваність, загальне соматичне нездужання та когнітивну дисфункцію. При цьому важливою клінічною особливістю є те, що маніфестація та прогресування когнітивних порушень часто носять відтермінований характер і чітко реєструються на пізніх стадіях розвитку Long COVID [141, 161].

Встановлено, що приблизно 30% осіб, які лікувалися амбулаторно, продовжують фіксувати ознаки хронічного соматичного дефіциту через 2 місяці після перенесеного інфікування [95]. Дані тривалого моніторингу реконвалесцентів свідчать, що менше 1% пацієнтів досягають повного

відновлення функцій та абсолютного одужання через 80 днів після маніфестації хвороби [79]. Таким чином, тривала персистенція симптомів при Long COVID є відображенням хронічного мультиорганного та системного ураження внутрішніх органів, що створює колосальний тривалий негативний тягар для інтегральних показників якості життя пацієнтів [38, 45, 142, 155].

Враховуючи первинний респіраторний тропізм патогену, інфікування SARS-CoV-2 закономірно призводить до формування стійкої дисфункції дихальної системи в структурі постковідного синдрому. Ініціація патологічного процесу пов'язана з ураженням альвеолярного епітелію, що індукує хронічні локальні запальні реакції та запускає тривалу надмірну продукцію прозапальних цитокінів і активних форм кисню (АФК) [140].

Цей каскад хронічного оксидативного стресу та цитолітичного пошкодження клітин супроводжується порушенням гістологічної цілісності тканинних бар'єрів, що стає тригером для патологічної активації фібробластів. Останні починають надмірно синтезувати та відкладати в міжклітинному матриксі колаген і фібрoneктин, що призводить до прогресування інтерстиціальних фіброзних змін у паренхімі легень.

У довгостроковій перспективі патогенез респіраторних ускладнень Long COVID суттєво обтяжується індукованою вірусом тривалою активацією системи комплементу. Подальша системна дезорганізація фібринолітичних шляхів та каскаду згортання крові підтримує стан хронічного низькоінтенсивного запалення судинної стінки. Це формує стійкий гіперкоагуляційний статус макроорганізму, багаторазово підвищуючи ризик мікро- та макротромбоутворення в легеневому руслі [58].

Клінічна значущість зазначених патофізіологічних механізмів чітко простежується в епідеміологічних реєстрах. Національні статистичні дані Великої Британії свідчать, що 36% пацієнтів із верифікованим Long COVID певною мірою страждають від персистувальної задишки (диспное). Крім того, у 26% реконвалесцентів розвиваються стійкі об'єктивні ознаки та клінічні симптоми вираженого порушення функції легень [125, 135].

У наукових публікаціях детально задокументовано, що перенесена інфекція COVID-19 зумовлює тривалі респіраторні порушення, які включають рестриктивні зміни, зниження показників загальної ємності легень, а також хронічну дисфункцію повітроносних шляхів [53, 60]. Як наслідок, задишка залишається одним із найбільш поширених та інвалідизуючих симптомів серед осіб, які перенесли COVID-19. Вона стабільно реєструється в поєднанні з іншими респіраторними проявами, серед яких провідне місце посідають хронічний непродуктивний кашель та прогресувальне зниження толерантності до фізичних навантажень [120].

Суттєвий негативний вплив інфекція SARS-CoV-2 чинить на структури центральної нервової системи (ЦНС). Провідним механізмом пошкодження виступає хронічне нейрозапалення, яке індукує стійку активацію резидентних гліальних клітин (мікроглії та астроцитів), запускаючи каскад деструктивних процесів, характерних для нейродегенеративних розладів. Патоген здатний проникати через гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ), а вторинне порушення проникності та цілісності ГЕБ додатково посилює запальну інфільтрацію паренхіми головного мозку.

Поєднання патологічного гіперзапального статусу та системної гіперкоагуляції суттєво підвищує ризик локальних тромботичних подій у церебральних судинах [155]. Крім того, розвиток локального гіперзапалення в структурах стовбура мозку стає патогенетичним підґрунтям для формування стійкої вегетативної дисфункції (дисавтономії).

Органічна та функціональна дисфункція ЦНС зумовлює розвиток довготривалого когнітивного дефіциту у пацієнтів. Численні клінічні дослідження доводять, що розлади ЦНС, які виникають у відповідь на стійке нейрозапалення, є безпосередньою причиною широкого спектра нейропсихіатричних та сенсорних відхилень. До цієї категорії належать хронічне соматичне нездужання, синдром патологічної втоми, інсомнія та інші розлади сну, агевзія та аносія (втрата смакової та нюхової чутливості), посттравматичний стресовий розлад (ПТСР), конативні порушення (розлади

вольової сфери), а також гострі порушення мозкового кровообігу за ішемічним чи геморагічним типом (інсульт) [65].

Масштабність зазначеної патології підтверджується епідеміологічними даними. У ретроспективному когортному дослідженні, проведеному у Великій Британії, яке охопило 236 379 пацієнтів із лабораторно підтвердженим COVID-19, кожен третій реконвалесцент повідомляв про наявність різноманітних нейропсихіатричних симптомів через 6 місяців після перенесеного інфікування [148]. При цьому вищий ризик довготривалої нейропсихіатричної захворюваності демонстрували пацієнти, які перенесли тяжку гостру форму інфекційного процесу.

Поряд з ураженням респіраторної, кардіоваскулярної та центральної нервової систем, у фокусі сучасних досліджень перебуває вивчення впливу SARS-CoV-2 на орган зору. Офтальмологічні розлади реєструються як у гострій фазі інфекційного процесу, так і у складі постковідного синдрому, виступаючи вагомим інвалідизуючим фактором. Важливою особливістю цієї патології є те, що значна частина хронічних зорових дефіцитів не виявляється при стандартних рутинних офтальмологічних оглядах, потребуючи застосування високоспеціалізованих діагностичних тестів та аналізу. [44, 118, 140, 143].

У гострій фазі захворювання найчастішим проявом є ураження очної поверхні та переднього відрізка ока. Це зумовлено безпосередньою експресією рецепторів ангіотензинперетворювального ферменту 2 типу (АПФ2) на клітинах епітелію рогівки, лімба та кон'юнктиви, що забезпечує прямий шлях для інвазії вірусу [85]. Клінічно це маніфестує гострим вірусним кон'юнктивітом, який супроводжується двосторонньою гіперемією, хемозом і мукопурулентним виділенням, а у 12,8% пацієнтів спостерігається епіфора (надмірна сльозотеча) внаслідок запалення слізної залози. У постковідному періоді ці симптоми трансформуються у стійкий синдром сухого ока через імунну дисрегуляцію та хронічне порушення стабільності слізної плівки [47-49].

Більш тяжкий характер мають судинні та запальні зміни сітківки, викликані здатністю вірусу індукувати ендотеліїт та мікросудинний імунотромбоз. За

даними ангіо-оптичної когерентної томографії (ангіо-ОКТ), у реконвалесцентів часто фіксуються дрібні вогнища ішемії в шарі нервових волокон, відомі як «ватні плями», а також петехіальні ретинальні геморагії. Гострі тромботичні події, такі як оклюзія центральної артерії сітківки або її вентральних гілок, призводять до раптової та незворотної втрати гостроти зору. Крім того, цитокіновий дисбаланс може провокувати автоімунне запалення судинного тракту ока у вигляді увеїтів та склеритів, що супроводжується затуманенням зору та вираженою фотофобією.

Найбільш значущим науковим відкриттям останнього часу став опис специфічного довготривалого постковідного очного синдрому в межах Long COVID [91]. Мультицентрові дослідження доводять, що тривале запалення нервових закінчень ока та вегетативна дисфункція формують стійкий симптомокомплекс зорової дезадаптації, який зберігається місяцями і навіть роками. Клінічне ядро цього синдрому складають виражені порушення ближнього зору та акомодатії, коли пацієнти відчують значні труднощі під час фокусування погляду на близькій відстані, читання тексту або роботи з цифровими екранами. Також реєструються випадки диплопії (двоїння в очах) та косоокості дорослого типу, що пов'язано з парезами черепних нервів (III, IV, VI пари), які контролюють очорухові м'язи.

Ці хронічні порушення зазвичай протікають на тлі окулярної дизавтономії, яка проявляється послабленням зіничних рефлексів на світло та дезорганізацією нейросудинного спряження. Пацієнти скаржаться на виражену фотофобію (світлочутливість) та візуальний дискомфорт, через які перебування в приміщеннях із яскравим люмінесцентним освітленням стає нестерпним і провокує посилення «мозкового туману» та головного болю. Патогенетичним субстратом хронічного зорового дефіциту є периферична очна нейропатія, яка супроводжується втратою щільності рогівкових нервових волокон та прозапальною активацією дендритних клітин. Протеологічний аналіз слізної рідини у таких хворих виявляє аномальний паттерн білків, відповідальних за

імунну відповідь та апоптоз, що підтверджує системний характер пошкодження зорового аналізатора при COVID-19.

Лікування нюхових розладів при COVID-19 залишається актуальною проблемою сучасної медицини. Найбільш ефективним методом на сьогодні вважається нюхова тренування (olfactory training), яка передбачає регулярне вдихання різних запахів з метою стимуляції регенерації нюхового епітелію [61, 133]. Деякі дослідження також демонструють ефективність кортикостероїдів, однак їх застосування потребує обережності та індивідуального підходу.

Таким чином, порушення зорової, смакової та нюхової функції при COVID-19 є складним клінічним синдромом, що має мультифакторний патогенез та значне клінічне значення. Вони виступають не лише важливим діагностичним маркером, але й потенційним індикатором ураження нервової системи, що вимагає уваги як з боку оториноларингологів, так і неврологів.

1.4. Обговорення даних літератури

Згідно аналізу даних літератури, отримані авторами результати комплексної оцінки клініко-епідеміологічних показників сучасної коронавірусної інфекції дозволяють здійснити глибокий патогенетичний аналіз і прослідкувати чітку еволюційну динаміку інфекційного процесу та підтверджують часті зміни стану ольфакторного аналізатора внаслідок цього захворювання.

Дані проведених авторами досліджень свідчать, що у 88,4% обстежених пацієнтів гострий період COVID-19 маніфестував як ізольоване ураження верхніх дихальних шляхів із домінуванням вираженого фарингіального та цефалгічного синдромів. Це повністю узгоджується з фундаментальними висновками (Meng et al., 2022) щодо зміни клітинного тропізму вірусу. Сучасні штами втратили виражену залежність від серинової протеази TMPRSS2, яка експресується переважно в альвеоцитах II типу, та перейшли на ендоцитозний шлях проникнення через клітини носо- та ротоглотки. Таке зсунення топічного фокусу пояснює зафіксоване нами зниження частоти розвитку інтерстиціальної

пневмонії серед осіб загальної популяції, що також корелює з сучасними звітами ВООЗ (WHO, 2025). З плином часу внаслідок мутації вірусу SARS-CoV-2 клінічна картина захворювання змінилась, однак ураження сенсорних систем збереглися і у наш час.

Порушення нюхової функції, хоча і скоротилися за чисельністю, продовжують спостерігатися у хворих на COVID-19.

У контексті аналізу довготривалих наслідків інфекції (синдрому Long COVID), отримані дані демонструють стійку персистенцію ольфакторних порушень та когнітивного дефіциту («мозкового туману») протягом 6 місяців після гострого періоду у 28,4% пацієнтів. Співставляючи ці результати з даними нейровізуалізації, можна виявити зворотну кореляційну залежність між сумарним балом TDI та об'ємом нюхових цибулин за даними МРТ-воллюметрії. Пацієнти зі стійкою паросмією мали об'єм цибулин $<38 \text{ мм}^3$, що підтверджує теорію про розвиток хронічного нейрозапалення, мікроциркуляторного тромбозу та вторинної атрофії центральних ольфакторних структур під впливом тривалої персистенції вірусних резервуарів [3,170].

Порушення у центральних відділах нюхового аналізатора можуть бути обумовлені, в тому числі, впливом COVID-19 на центральну нервову систему.

Особливої уваги потребує встановлений вплив супутніх захворювань. Пацієнти старшої вікової групи (понад 65 років) із супутнім цукровим діабетом 2 типу демонстрували найнижчі показники за шкалою ідентифікації (I) у тесті Sniffin' Sticks. Вважається, що в даній когорті має місце синергічний ефект пресбіосмії та діабетичної мікроангіопатії, яка посилюється ендотеліальною дисфункцією, викликану SARS-CoV-2 [30]. Окрім того, зниження балів ідентифікації у цих пацієнтів корелювало із загальним зниженням показників короткочасної пам'яті, що підтверджує висновки про ольфакторний дефіцит як ранній маркер загального когнітивного зниження та хронічного нейрозапалення [71].

Не зважаючи на розповсюдженість нюхових розладів при COVID-19 та інтерес дослідників до цієї теми, зберігається проблема оцінки центрального

компоненту нюхових розладів. Даний напрямок досліджень в наш час ще недостатньо обґрунтований і потребує об'єктивізації методів дослідження. Тому робота у напрямку оцінки розладів нюху при COVID-19, особливо з наміром об'єктивізувати їх діагностику, є актуальною і перспективною.

Таким чином, наше дослідження розширює та доповнює існуючі уявлення про клінічний патоморфоз COVID-19. На відміну від попередніх робіт, які фокусувалися на гострих пульмонологічних проявах ранніх штамів, нами вперше було доведено і деталізовано хронічний нейросоматичний потенціал рекомбінантних варіантів вірусу в умовах сформованого популяційного імунітету.

РОЗДІЛ 2

МЕТОДИ ОБСТЕЖЕННЯ ТА ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДОСЛІДЖУВАНИХ ХВОРИХ, ЩО ПЕРЕНЕСЛИ COVID-19

2.1. Методи дослідження хворих з порушеннями нюхової функції при COVID-19

Враховуючи мету та завдання роботи, нами було використано комплекс клінічних та інструментальних методів дослідження пацієнтів, які перехворіли на COVID-19: збір даних анамнеза, аналіз скарг, анкетування, повне клінічне отоларингологічне обстеження, ендоскопія ЛОР-органів та верхніх дихальних шляхів, електроенцефалографію.

Перш за все нами проводився детальний збір анамнезу і аналіз скарг пацієнтів, здійснювався загальний клінічний отоларингологічний огляд хворих з метою виявлення гострих та хронічних запальних захворювань ЛОР-органів, а також їх ускладнень та наслідків, які могли б вплинути на результати проведених нами досліджень.

Загальний ЛОР-огляд складався з отоскопії, передньої та задньої риноскопії, орофарингоскопії.

Ендоскопічне дослідження ЛОР-органів проводили всім обстежуваним з використанням відеоендоскопічної системи на базі ЛОР-комбайна Mega Medical та ендоскопічного обладнання KARL STORZ. Для дослідження застосовували жорсткі ендоскопи різного діаметра та кута огляду, а за необхідності – гнучкий ендоскоп, що забезпечувало детальну візуалізацію порожнини носа, нюхової щілини, носоглотки, глотки та гортані.

Обстеження проводили в амбулаторних умовах у положенні пацієнта сидячи при достатньому освітленні та відеоконтролі. Під час ендоскопії оцінювали стан слизової оболонки порожнини носа, особливу увагу приділяючи ділянці ольфакторної щілини, характеру судинного малюнка, наявності набряку, гіперемії, сухості слизової оболонки, кірок, патологічного секрету, поліпозних

змін, анатомічних особливостей будови носової порожнини, а також прохідності носових ходів. Крім того, оцінювали стан носоглотки, ротоглотки та гортані з метою виключення супутньої патології ЛОР-органів, яка могла впливати на результати дослідження нюхової функції.

Отримані ендоскопічні дані використовували для оцінки морфологічного стану слизової оболонки верхніх дихальних шляхів, виявлення можливих причин порушення нюху та виключення органічної патології порожнини носа, що могла бути причиною або супутнім чинником розвитку ольфакторної дисфункції.

Для оцінювання характеру порушень ольфакторної функції застосовували самооцінку пацієнтів під час анкетування, а також тестування за допомогою стандартизованих одорантів із різними фізико-хімічними властивостями за методикою, описаною нижче. Попри суб'єктивність, самооцінка пацієнтом власної нюхової чутливості є вагомим параметром. Оскільки чутливість нюхового аналізатора індивідуальна, рівень, який один пацієнт сприймає як знижений, для іншого може бути нормою. Для нашого дослідження було важливо визначити поширеність і характер таких порушень саме на основі суб'єктивного сприйняття. Діяльність центральних відділів нюхового аналізатора передбачає значне залучення емоційної сфери, а визначення центрального компонента нюхових порушень є основним завданням цієї роботи.

З метою дослідження функціонального стану ЦНС обстежуванням проводилось електроенцефалографічне дослідження (ЕЕГ). Таке дослідження виконувались за допомогою комп'ютерного електроенцефалографа фірми «DX–системи» (Україна) в екранованій звукозаглушеній кімнаті в положенні хворого сидячи при розслабленій мускулатурі для виключення м'язевих артефактів при запису ЕЕГ. Перед записом ЕЕГ проводили 10-хвилинну адаптацію пацієнта до умов дослідження.

Для відведення потенціалів використовували стандартну схему розташування електродів «10–20», рекомендовану Міжнародною федерацією клінічної нейрофізіології (IFCN). За цієї схеми 24 електроди розміщували за

біполярною методикою для рівномірного охоплення лобових, скроневих, потиличних і тім'яних ділянок обох півкуль. Перевагою системи «10–20» є значна кількість електродів, що дає змогу отримати детальнішу картину розподілу потенціалів на поверхні скальпа.

Шкіру в місцях розташування електродів ретельно знежирювали 96% розчином етилового спирту. Електроди фіксували за допомогою електродної пасти та текстильного шолома (шапочки). Процедура передбачала фоновий запис ЕЕГ, а також проведення функціональних проб: реакції на відкривання та закривання очей, фотостимуляції частотами 6, 9, 12, 15, 18, 21 і 24 Гц із 10-секундними інтервалами, трихвилинної гіпервентиляції та затримки дихання.

Електроенцефалографія – це загальновизнаний, об'єктивний, універсальний і неінвазивний метод дослідження функціонального стану ЦНС, що ґрунтується на реєстрації біопотенціалів головного мозку у стані спокою (фоновий запис) та під час функціональних проб.

Якісне оцінювання результатів ЕЕГ здійснювали за допомогою візуально-графічного аналізу фонового запису та реакції на функціональні навантаження (зокрема, особливу увагу приділяли гіпервентиляції). Під час аналізу враховували симетричність біоелектричної активності, наявність патологічних знаків, ступінь синхронізації, а також вираженість регіонарних розбіжностей.

Першочергово здійснювали якісний аналіз електроенцефалограм. Отримані записи ЕЕГ оцінювали за наявністю ознак подразнення певних мозкових структур, зміною нормального співвідношення представленості основних ритмів, а також переважанню тієї чи іншої форми біоелектричної активності. Особливу увагу приділяли фіксації патологічних феноменів: гострих хвиль, спайків (піків), спалахів спонтанної десинхронізованої високоамплітудної активності, комплексів «гостра хвиля — повільна хвиля» та груп повільних хвиль. Також враховували симетричність і синхронність цих проявів, їх виникнення під час фонового запису чи функціональних проб, а також локалізацію (зони відведення) виявлених змін. Також оцінювали вираженість зональних (регіонарних) розбіжностей на електроенцефалограмах. Фіксували

синхронізацію та десинхронізацію основних ритмів ЕЕГ, а також наявність ознак дезорганізації біопотенціалів. Ступінь засвоєння нав'язаних ритмів під час фотостимуляції визначали як добрий, задовільний, низький або ареактивний. Пацієнтів із різкою міжпівкульною асиметрією, а також з осередковими (вогнищевими) змінами біоелектричної активності виключали з подальшого аналізу.

акож здійснювали кількісний аналіз окремих показників ЕЕГ, зокрема амплітуди альфа-хвиль (у мікрівольтах) у лобових, скроневих і потиличних відведеннях, а також відсоткового вмісту основних ритмів. Відсотковий вміст ритму визначали як співвідношення кількості коливань певної частоти за сталий проміжок часу у відповідному відведенні. Цей показник відображає превалювання тих чи інших форм активності у певній ділянці. У нормі має переважати альфа-ритм, а загальний вміст повільнохвильової активності не повинен перевищувати 10–15%.

В нормі альфа-ритм має добру вираженість, особливо у потиличних відведеннях. По напрямку до передніх відділів мозку його амплітуда зменшується. Найбільшу амплітуду альфа-ритм має у стані спокійної розслабленої бадьорості, особливо при заплющених очах у затемненому приміщенні. У більшості випадків достатньо регулярно відбуваються спонтанні зміни амплітуди, так звані модуляції, які виражаються у чергуванні наростання та зниження амплітуди з утворенням характерних «веретен», тривалість яких частіше становить 2-8 с .

Комп'ютерний реоенцефалограф «ДХ-системи» дозволяє визначати відсотковий вміст основних ритмів ЕЕГ в автоматичному режимі у будь-якому обраному відведенні і відрізок запису біоелектричної активності.

Статистичний аналіз отриманих даних здійснювали за допомогою методів варіаційної статистики. Для кожного показника розраховували середнє арифметичне значення (M) та його стандартну помилку ($\pm m$). Перевірку відповідності даних закону нормального розподілу виконували за допомогою критерію Шапіро – Вілка. Значущість відмінностей між порівнюваними

величинами оцінювали за критерієм (t) Стюдента для залежних або незалежних вибірок.

Статистичну обробку та аналіз отриманих результатів здійснювали з використанням методів дескриптивної та варіаційної статистики. Перевірку гіпотези про рівність часток (відносних величин) у порівнюваних групах та оцінювання статистичної значущості виявлених розбіжностей проводили за допомогою критерію кутового перетворення Фішера (ϕ^*). Критичний рівень статистичної значущості (p) для відхилення нульової гіпотези було встановлено на рівні $p < 0,05$.

2.2. Загальна характеристика обстежуваних хворих з порушеннями нюхової функції при COVID-19

Проведено обстеження пацієнтів, які перенесли COVID-19, для з'ясування частки, характеру та вираженості нюхових порушень, що виникли внаслідок цього захворювання. До уваги брали ті випадки, коли до моменту інфікування SARS-CoV-2 респонденти не мали порушень нюхової чутливості чи хронічних запальних захворювань носа і навколоносових пазух.

На першому етапі проаналізовано дані анамнезу 526 осіб, які перенесли COVID-19. Порушення нюху різного ступеня вираженості виявлено у понад половини обстежених. Оскільки цей показник розраховували на основі звернень пацієнтів на різних етапах спостереження (зокрема, в різні періоди пандемії та у постпандемічний період), обсяг вибірок для проміжних розрахунків варіював. На початкових етапах моніторингу встановлено, що розлади нюхової функції мали місце у 50,1–69,4% осіб. Зокрема, у загальній вибірці (526 респондентів) частота уражень нюхового аналізатора становила 53,8% (283 особи). Після завершення пандемії, під час розрахунку частоти нюхових розладів відносно кількості опитаних у той період пацієнтів, цей показник знизився приблизно до 40%. Детальні результати цих досліджень викладено у відповідних розділах роботи.

Надалі за допомогою розробленого опитувальника проаналізовано наявність, частоту, характер, терміни виникнення та тривалість нюхової дисфункції у 122 пацієнтів, які перенесли COVID-19. Детальний опис анкети наведено нижче. За результатами цього анкетування серед 122 респондентів виявлено 82 особи з різними ольфакторними розладами, яких надалі обстежили із застосуванням інструментальних методів. Усім пацієнтам цієї підгрупи провели ендоскопічне дослідження для оцінювання стану ЛОР-органів і верхніх дихальних шляхів, зокрема ольфакторної ділянки порожнини носа.

Проаналізовано також залежність частоти, характеру та вираженості порушень нюхової чутливості від ступеня тяжкості COVID-19. Для цього 122 респонденти були розподілені на дві групи відповідно до клінічного перебігу інфекції. До першої групи увійшли 63 особи, які перенесли легку форму захворювання, до другої — 59 пацієнтів із середньотяжким перебігом. Дані осіб із тяжким перебігом до аналізу не залучали, оскільки гіпоксія, а також дихальна або серцево-судинна недостатність у цієї категорії хворих могли безпосередньо вплинути на функціональний стан нюхового аналізатора та центральної нервової системи. Порівняльний аналіз результатів опитування у сформованих групах проводили окремо.

Результати опитування та клінічного обстеження лягли в основу розподілу пацієнтів за ступенем вираженості ольфакторної дисфункції. Так, 82 особи з постковідними порушеннями нюху поділили на дві групи залежно від тяжкості ураження нюхового аналізатора. До першої групи увійшли 53 пацієнти з легкими та помірними розладами нюху (переважно транзиторного характеру), які швидко регресували після одужання. Другу групу склали 29 осіб, які перенесли інфекцію у тяжчій формі та мали стійкі й виражені порушення нюхової функції, переважно у вигляді тривалої гіпосмії чи аносмії.

Як контрольну групу обстежено 15 практично здорових осіб, які не хворіли на COVID-19 і не мали скарг на порушення сенсорних систем, зокрема нюхової функції.

Отже, як зазначено вище, 82 пацієнти з постковідною ольфакторною дисфункцією пройшли детальне інструментальне обстеження. Для порівняльного аналізу їх розподілили на групи за двома критеріями:

1. За тяжкістю перебігу гострої фази COVID-19: першу групу склали особи з легкою формою захворювання (41 обстежених), другу – пацієнти із середньотяжким перебігом (41 обстежених).

2. За ступенем вираженості ольфакторних розладів: до першої групи увійшли 53 особи з легкими та помірними порушеннями нюху, до другої — 29 пацієнтів зі стійкою гіпосмією та аносмією (які, за даними анамнезу, переважно перенесли інфекцію у тяжчій формі).

Варто зазначити, що майже всі пацієнти зі стійкими розладами нюху (за винятком одного) перенесли COVID-19 у тяжчій формі. Отже, комплексний аналіз скарг, даних анамнезу та клінічної картини дає підстави стверджувати, що за тяжчого перебігу інфекції ризик розвитку тривалих і стійких форм гіпосмії та аносмії є суттєво вищим.

За розробленою оригінальною методикою ЕЕГ, описаною нижче, обстежено 23 пацієнти зі стійкою вираженою гіпосмією та аносмією. До цього етапу моніторингу залучили не всіх осіб зі стійкими постковідними порушеннями нюху: із загальної вибірки виключили пацієнтів із грубими змінами біоелектричної активності головного мозку за даними стандартної ЕЕГ.

Варто зазначити, що у частини пацієнтів, окрім ольфакторної дисфункції, виявляли порушення з боку інших сенсорних систем — смакової, слухової та вестибулярної. Найчастіше (у 70,7% випадків, 58 осіб) порушення нюху поєднувалися з розладами смаку, проте зазвичай ці зміни мали транзиторний характер і тривали лише в гострий період COVID-19. Натомість стійка й тривала аносмія частіше асоціювалася зі зниженням слуху та вестибулярними проявами (8 із 29 пацієнтів, що становило 27,6%).

Серед обстежених пацієнтів переважали чоловіки (48 осіб, 58,5%), кількість жінок становила 34 особи (41,5%). Вік пацієнтів варіював від 23 до 64 років.

РОЗДІЛ 3

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА, СТАН ЛОР-ОРГАНІВ, ХАРАКТЕР ТА ВИРАЖЕНІСТЬ ПОРУШЕНЬ НЮХОВОЇ ФУНКЦІЇ У ХВОРИХ ПІСЛЯ ПЕРЕНЕСЕНОГО COVID-19

3.1. Стан верхніх дихальних шляхів і ЛОР-органів у хворих з порушеннями нюхової функції при COVID-19

Для визначення поширеності й характеру порушень ольфакторної функції у пацієнтів, які перенесли COVID-19, аналізували дані анкетування та звернень. Проводили детальний збір анамнезу, вивчення скарг, а також загальний клінічний отоларингологічний огляд. Ці заходи були спрямовані на виявлення гострих і хронічних запальних захворювань ЛОР-органів, їхніх ускладнень та наслідків, які могли б вплинути на точність результатів подальших інструментальних досліджень.

Проводили клініко-інструментальне обстеження для оцінювання стану верхніх дихальних шляхів, зокрема в зоні рецепторних структур нюхового аналізатора, у пацієнтів із коронавірусною хворобою та супутньою ольфакторною дисфункцією.

Ендоскопічне дослідження носової порожнини є одним із найбільш інформативних методів сучасної отоларингологічної діагностики. Використання жорстких та гнучких ендоскопів дозволяє детально оглянути всі анатомічні структури носової порожнини, включаючи важкодоступні ділянки, зокрема верхній носовий хід та ольфакторну зону, де локалізований рецепторний апарат нюхового аналізатора. На відміну від традиційної передньої риноскопії, ендоскопічне дослідження забезпечує значно кращу візуалізацію слизової оболонки, дозволяє оцінити її колір, товщину, ступінь зволоженості, наявність запальних змін, набряку, атрофічних процесів, кірок, поліпозних утворень, анатомічних особливостей та інших факторів, що можуть впливати на функцію

нюху. Нами було детально вивчено стан слизової оболонки порожнини носа у ділянці розташування рецепторного відділу нюхового аналізатора.

Завдяки високій інформативності ендоскопія стала обов'язковою складовою комплексного обстеження пацієнтів із порушеннями нюхової функції. Її проведення дозволяє диференціювати провідникові (кондуктивні) та сенсоневральні механізми розвитку ольфакторної дисфункції. При провідникових порушеннях виявляються механічні перешкоди для проходження повітря до нюхової щілини, тоді як за відсутності виражених ендоскопічних змін можна припустити ураження рецепторного апарату, нюхового нерва або центральних відділів нюхового аналізатора.

Для оцінювання стану верхніх дихальних шляхів у зоні рецепторних структур нюхового аналізатора обстежено 122 пацієнти, які звернулися з оториноларингологічними скаргами після перенесеного COVID-19. Варто зазначити, що не всі вони скаржилися на порушення нюхової чутливості. За даними анкетування, детальний аналіз якого наведено нижче, розлади нюхової функції виявлено у 82 осіб.

Усі обстежені перенесли COVID-19 легкого або середнього ступеня тяжкості й звернулися до отоларинголога після одужання. Проведено клінічне обстеження, тестування ольфакторної функції та анкетування для виявлення поширеності й характеру нюхових розладів.

Усім обстеженим провели отоларингологічний огляд та ендоскопічне дослідження за допомогою жорстких і гнучких ендоскопів. Особливу увагу приділяли стану слизової оболонки порожнини носа, насамперед її ольфакторної ділянки. За отриманими даними, у 66 пацієнтів (54,1%) не виявлено видимих ознак патологічних змін слизової оболонки: вона була рожевою, зволоженою, без ознак запалення, витончення, гіпертрофії або набряку. У 30 обстежених (24,6%) відзначали посилення судинного малюнка та помірний набряк. У 16 осіб (13,1%) спостерігалися ознаки сухості й витончення слизової оболонки, подекуди з утворенням кірок. Наочно отримані результати представлено на рис. 3.1.1–3.1.8.

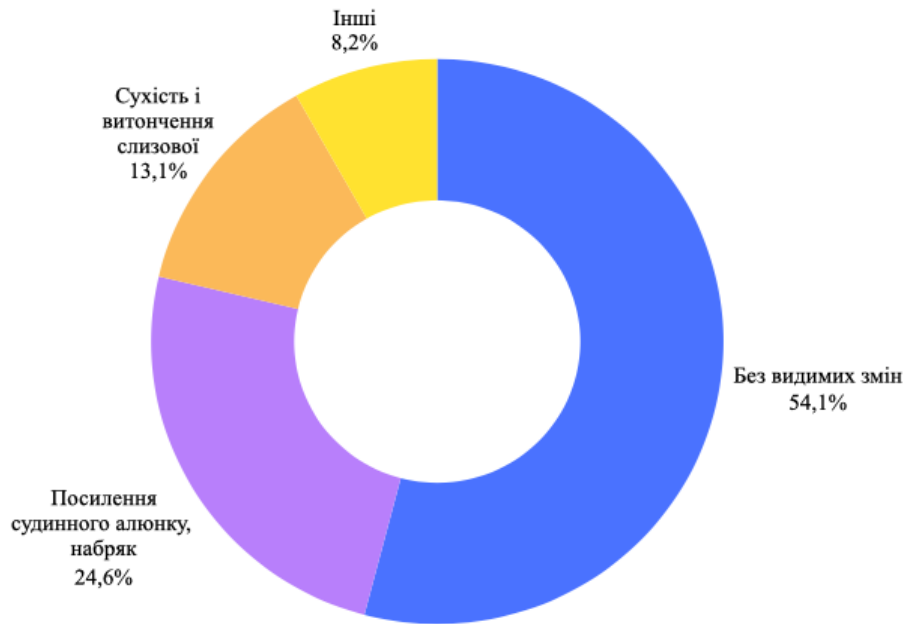


Рис. 3.1.1. Стан слизової оболонки порожнини носа у пацієнтів, які перенесли COVID-19 (за даними ендоскопічного дослідження).

У 44 пацієнтів (36,1%) було діагностовано викривлення переділки носа, а у 11 осіб (9,0%) – алергічний риніт. Варто зазначити, що у тих 82 обстежених, які мали порушення нюхової функції, не виявлено анатомічних особливостей, що частково або значно обмежували б доступ повітря до ольфакторної ділянки (верхнього носового ходу).

У більшості обстежених пацієнтів не виявлено патологічних змін слизової оболонки в ольфакторній ділянці порожнини носа. Отже, набряк і запальні прояви в порожнині носа, спричинені гострою фазою COVID-19, з часом регресують і зазвичай відсутні після одужання, коли пацієнти звертаються по допомогу з приводу ольфакторної дисфункції. Це свідчить про те, що тривалі розлади нюху у постковідному періоді не пов'язані з механічною обструкцією дихальних шляхів.

Приклади ендоскопічної картини обстежених нами пацієнтів, які перехворіли на COVID-19, представлено на рис. 3.1.2- 3.1.



Рис. 3.1.2. Ендоскопічна картина у пацієнта, який перехворів на COVID-19.

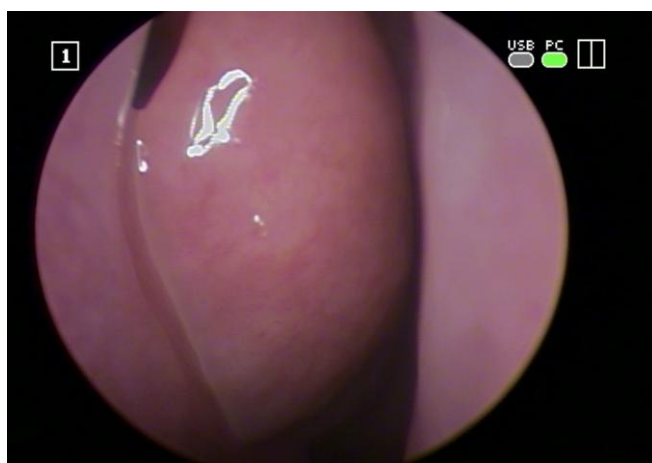


Рис. 3.1.3. Незначні запальні зміни слизової оболонки носової порожнини пацієнта після COVID-19 з порушенням нюхової функції

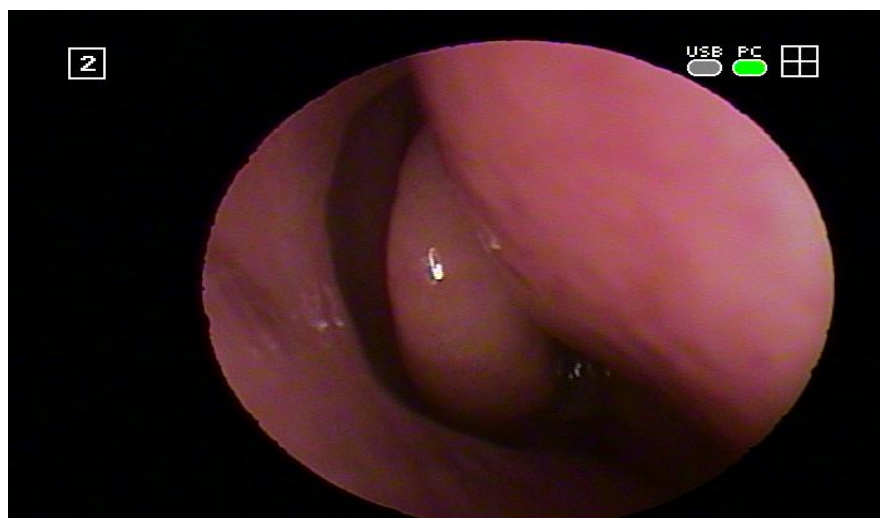


Рис. 3.1.4 Набряк слизової оболонки носової порожнини пацієнта після COVID-19 з порушенням нюхової функції.

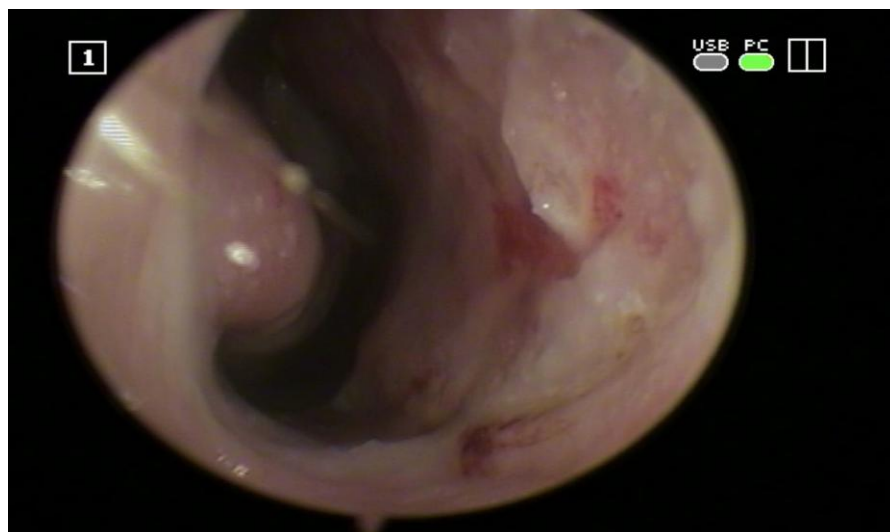


Рис. 3.1.5. Витончення слизової оболонки носової порожнини пацієнта після COVID-19 з

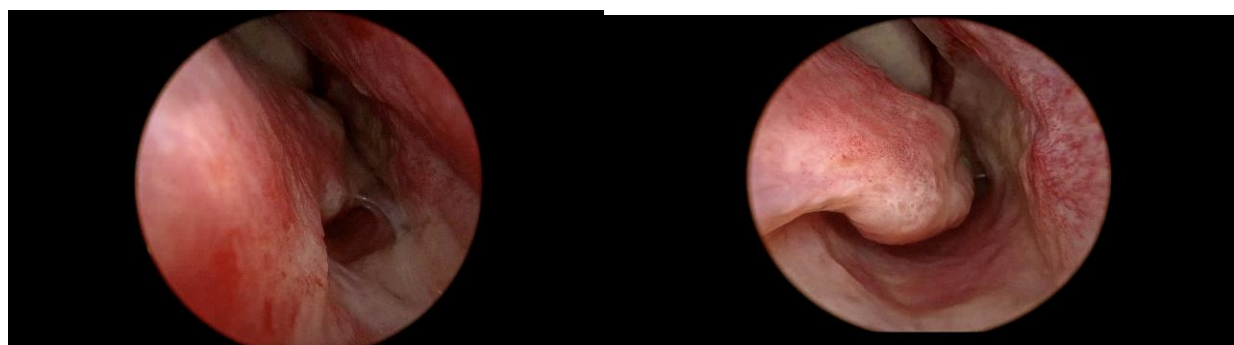


Рис. 3.1.6. Посилення судинного малюнку слизової оболонки носової порожнини пацієнта з COVID-19



Рис. 3.1.7. Алергічний риніт пацієнта з COVID-19

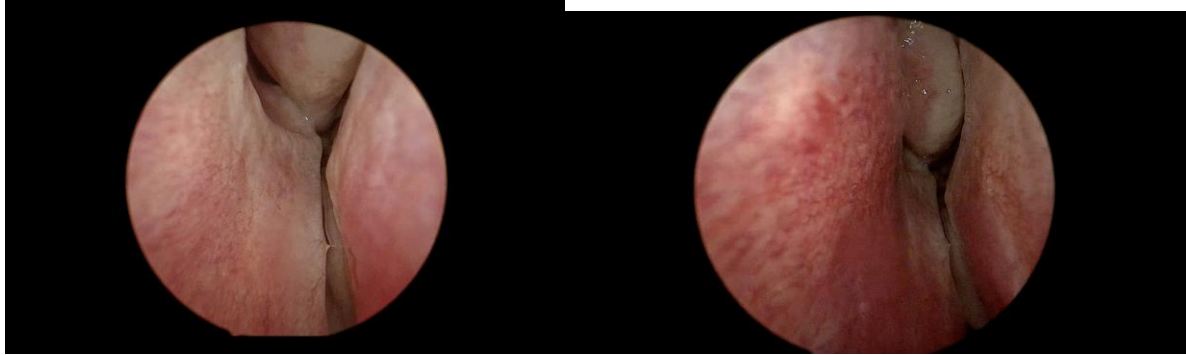


Рис. 3.1.8. Викривлення носової переділки у пацієнта з COVID-19

Переважно, за даними анамнезу та анкетування, порушення нюху виникало у пацієнтів при COVID-19 в перші кілька днів захворювання і чуття відновлювалось частково або повністю після видужання. Однак у частини пацієнтів певні порушення зберігалися ще 1–3 місяці після хвороби, а у частини хворих нюх так і не відновився повною мірою через 6 і більше місяців після одужання (про це докладно буде йтися нижче).

Отже, порушення нюхової функції спостерігалися у переважної більшості опитаних нами пацієнтів, що зазнали інфікування вірусом SARS-CoV-2.

Варто зазначити, що певні розлади пацієнти самостійно не згадували, а виявляли їх лише під час активного опитування. Це стосувалося, зокрема, вибіркової гіпосмії, коли інтенсивність сприйняття одних одорантів знижувалася, а інших – залишалася на доінфекційному рівні. Також деякі особи відзначали появу гіперестезії (нюхової гіперчутливості), що виражалася у формі вираженого дратівливого ефекту від певних запахів або загального (тотального чи селективного) загострення нюхової функції під час хвороби. На тлі інших клінічних проявів гострої фази інфекції (кашлю, загальної слабкості, гіпертермії та задишки) пацієнти рідко акцентували увагу на незначних змінах нюхової чутливості. Однак у разі тривалого збереження цих симптомів їхня суб'єктивна значущість зростала, особливо коли розлади суттєво погіршували якість повсякденного життя. У частини обстежених ольфакторна дисфункція була настільки вираженою, що ставала одним із найбільш турбувальних проявів

хвороби. Така тенденція передусім характерна для пацієнтів із легким та середньотяжким перебігом COVID-19, за якого були відсутні загрозливі для життя ускладнення, що зазвичай виходять на перший план.

Більш наочно отримані нами дані представлені на рис 3.1.9.

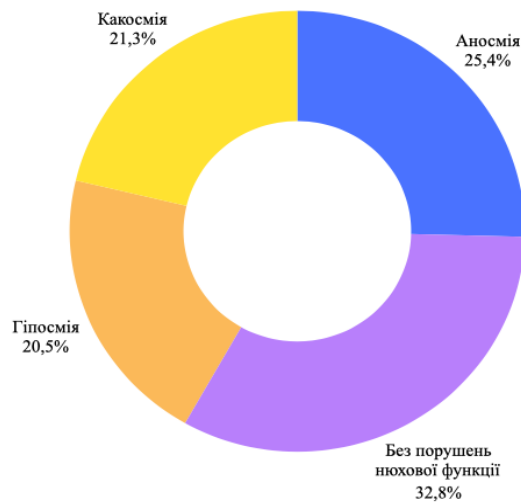


Рис. 3.1.9. Розподіл пацієнтів після перенесеного COVID-19 за характером нюхових порушень на основі суб'єктивного оцінювання.

Проведено обстеження пацієнтів після перенесеного COVID-19 для виявлення розладів ольфакторної функції, а також оцінювання їхнього характеру та вираженості шляхом комплексного анкетування та ольфактометричного тестування. Для цього респондентам пропонували ідентифікувати запахи, послідовно пред'являючи немарковані ємності зі стандартизованими одорантами.

За результатами ольфактометричного тестування виявлено дещо вищу частоту гіпосмії, ніж під час суб'єктивного анкетування, що особливо простежувалося серед осіб, які перенесли середньотяжкий перебіг коронавірусної хвороби. Так, за даними опитування 122 респондентів, розлади нюху зафіксовано у 67,2% випадків, зокрема гіпосмію — у 20,5% осіб, а аносмію

— у 25,4%. Об'єктивне тестування показало, що частота гіпосмії насправді становила 21,3%. З огляду на те, що для решти форм ольфакторних розладів результати обох методик збіглися, загальний відсоток виявлення нюхової дисфункції також зріс. Однак, зважаючи на незначний ступінь зниження нюхової чутливості, якого пацієнти самостійно не помічали, вони не виявляли прагнення до додаткового обстеження. З іншого боку, з подальшого дослідження виключили осіб, які мали анатомічні перешкоди для повноцінного сприйняття одорантів. Через це загальна кількість пацієнтів із розладами нюху, які пройшли поглиблене обстеження, залишилася незмінною і становила 82 особи.

Варто зазначити, що показники розподілу порушень ольфакторної функції у пацієнтів після COVID-19 дещо варіювали залежно від періоду спостереження. Це можна пояснити тим, що у частини респондентів аносмія та особливо гіпосмія регресували самостійно або під впливом терапії коронавірусної хвороби. Водночас особи з якісними змінами сприйняття запахів тривалий час не відзначали покращення стану, тому на початкових етапах моніторингу їхня питома вага серед обстежених була найбільшою. Наводимо приклад розподілу типу нюхових розладів у 51 пацієнта, що перехворіли на COVID-19 (рис 3.1.10).

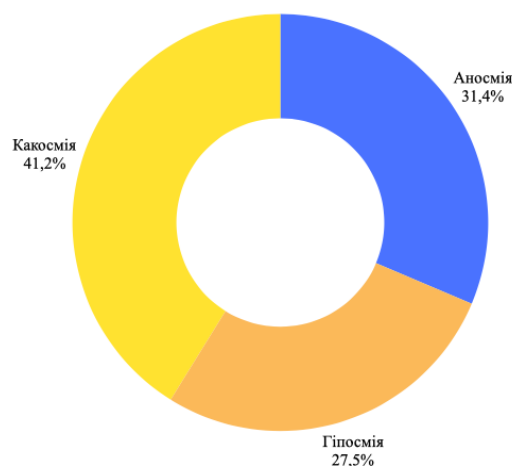


Рис. 3.1.10. Розподіл пацієнтів із постковідною ольфакторною дисфункцією за характером порушень нюху.

Отже, перебіг COVID-19 досить часто супроводжується ураженням нюхової системи. Виявлення таких проявів, навіть мінімальних, має важливе клінічне значення. З одного боку, це дає змогу оцінити характер перебігу інфекційного процесу та ступінь ураження сенсорних систем організму, з іншого — вчасно надати пацієнтам таргетну (цілеспрямовану) медичну допомогу.

3.2. Застосування спеціального опитувальника для виявлення ураження аналізаторних систем у хворих на COVID-19

Виявлення порушень сенсорних систем при COVID-19 має велике значення, однак не завжди буває раннім, а лікування таких розладів далеко не завжди є успішним. Порушення функції аналізаторів впливає на якість життя пацієнтів і за відсутності своєчасного лікування може бути стійким і незворотнім. Однак лікування таких розладів рідко буває своєчасним і цілеспрямованим. При тяжкому перебігу COVID-19 на подібні порушення не звертається увага, зважаючи на небезпеку інших ускладнень, при легкому перебігу пацієнти часто взагалі не звертаються до лікаря. При відтермінованому виникненні розладів сприйняття органами чуття далеко не завжди як сам пацієнт, так і лікар, пов'язують такі порушення з перенесеною інфекцією SARS-CoV-2, що не дозволяє визначити етіологічний фактор і впливає на ефективність лікування. Тому подібні сенсорні порушення при COVID-19 потребують активного виявлення і акцентування уваги саме на їх клінічних проявах.

Нами було розроблено і впроваджено спеціальний опитувальник для визначення порушень слуху, нюху, голосу та вестибулярної функції у пацієнтів з COVID-19. Структурований опитувальник розроблено для анкетування пацієнтів з COVID-19 під керівництвом проф. Т.А. Шидловської. Опитувальник заповнюється самими пацієнтами або лікарем, є зручним і інформативним. Ми розробили його на початку пандемії, дещо вдосконалили за досвідом першого

застосування і користувалися ним усі ці роки від початку виявлення захворювання COVID-19 в Україні.

Застосування опитувальника не тільки дозволило нам зробити певні висновки щодо розповсюдженості, характеру і ступеня вираженості розладів сенсорних систем при COVID-19, але і визначити певні особливості у різні часові періоди. Ці зміни певною мірою відображають еволюцію клінічних проявів захворювання з розвитком різних мутацій вірусу. Отримані в результаті опитування дані дозволяють виявити порушення слуху, нюху, смаку, вестибулярні та голосові розлади у хворих на COVID-19 та попередньо визначити ступінь їх вираженості.

Ми проводили опитування у м. Києві та м. Полтава. Зважаючи на те, що до Державної установи «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка Національної академії медичних наук України» звертаються пацієнти з усієї України, певною мірою ми мали можливість оцінити ситуацію з ураженням сенсорних систем при COVID-19 у нас в країні. При цьому підкреслюємо, що це жодним чином не є епідеміологічне дослідження, оскільки аналізувалася вибірка пацієнтів за зверненням.

Наводимо розроблений нами опитувальник нижче.

Зауважимо, що на деякі порушення пацієнти самі не скаржилися і визначали наявність симптомів лише при активному їх опитуванні. Однак, виявлення таких проявів має велике значення. З одного боку, це дозволяє судити про перебіг захворювання COVID-19 і ступінь ураження вірусом систем організму. З іншого боку, дозволяє виявити можливий етіологічний чинник при захворюваннях слухової, нюхової, голосової та вестибулярної систем для врахування у проведенні цілеспрямованого лікування.

Опитувальник

пацієнтів, які перехворіли на COVID 19, щодо їх стану

ПІБ: _____

Рік народження: _____ Стать: _____

Контакти: тел _____ ел.адреса _____

№	Скарги	Тривалість симптомів* під час або після хвороби (УВАГА! Порушення може тривати декілька днів або зберігатись понад рік)	Строк початку скарг під час або після хвороби (на який день/тиждень/місяць) * (УВАГА! Симптоми можуть з'явитися як під час захворюван- ня, так і через 3-5 місяців після)
1	Порушення слуху:		
	зниження слуху	___ день/тиждень/місяць під час/після	___ день/тиждень/місяць під час/після
	зниження розбірливості мови	___ день/тиждень/місяць під час/після	___ день/тиждень/місяць під час/після
	шум у вухах	___ день/тиждень/місяць під час/після	___ день/тиждень/місяць під час/після
	Погана переносимість гучних звуків	___ день/тиждень/місяць під час/після	___ день/тиждень/місяць під час/після
2	Порушення нюху:		
	відсутність нюху	___ день/тиждень/місяць під час/після	___ день/тиждень/місяць під час/після
	зниження нюху	___ день/тиждень/місяць під час/після	___ день/тиждень/місяць під час/після
	спотворення нюху	___ день/тиждень/місяць під час/після	___ день/тиждень/місяць під час/після
	загострення/підсиленн я нюху	___ день/тиждень/місяць під час/після	___ день/тиждень/місяць під час/після
3	Порушення смаку:		
	відсутність смаку	___ день/тиждень/місяць під час/після	___ день/тиждень/місяць під час/після
	зниження смаку	___ день/тиждень/місяць під час/після	___ день/тиждень/місяць під час/після
	спотворення смаку	___ день/тиждень/місяць під час/після	___ день/тиждень/місяць під час/після
	загострення/підсиленн я смаку	___ день/тиждень/місяць під час/після	___ день/тиждень/місяць під час/після
4	Порушення голосу:		
	Захриплість, голосова втома, інше	___ день/тиждень/місяць під час/після	___ день/тиждень/місяць під час/після
5	Супутні скарги:		
	головний біль	___ день/тиждень/місяць під час/після	___ день/тиждень/місяць під час/після
	запаморочення	___ день/тиждень/місяць під час/після	___ день/тиждень/місяць під час/після
	порушення сну	___ день/тиждень/місяць під час/після	___ день/тиждень/місяць під час/після

*Підкресліть або виділіть іншим чином потрібне твердження і визначте конкретну тривалість симптомів

Отже, захворювання на COVID-19 супроводжується, окрім інших симптомів, ураженням аналізаторних систем - слухової, ольфакторної та вестибулярної, а також порушеннями голосової функції, які мають певні особливості

Запропонований опитувальник простий у використанні, інформативний і дозволяє своєчасно виявити порушення аналізаторних систем та голосової функції у пацієнтів, які перехворіли на COVID-19.

3.3. Характер порушень нюхової функції при COVID-19 з урахуванням тяжкості його перебігу

Проведено аналіз характеру порушень ольфакторної функції за даними анкетування 122 пацієнтів, які перенесли COVID-19, із використанням розробленого опитувальника. Комплексне оцінювання включало детальний збір анамнезу, вивчення скарг та загальний клінічний отоларингологічний огляд. Ці заходи були спрямовані на виявлення гострих і хронічних запальних захворювань ЛОР-органів, їхніх ускладнень та наслідків, які могли б вплинути на точність результатів подальших досліджень. Пацієнтам також провели інструментальне обстеження — ендоскопію порожнини носа, яка не виявила виражених змін слизової оболонки в ольфакторній ділянці.

Під час дослідження застосовували розроблений опитувальник для виявлення ураження сенсорних систем після COVID-19, зокрема нюхового аналізатора.

Аналіз скарг щодо стану сенсорних систем показав, що у багатьох обстежених мали місце розлади слуху, голосу, смаку та нюху. Крім того, пацієнти відзначали симптоми, пов'язані з порушенням функціонального стану центральної нервової системи (головний біль, підвищену втомлюваність, погіршення пам'яті, розлади сну). Усі скарги аналізували з урахуванням тяжкості перенесеного COVID-19. Для цього, як зазначено в підрозділі 2.2, обстежених поділили на дві групи: першу групу склали особи з легким перебігом

інфекції (63 пацієнти), другу — середнього ступеня тяжкості (59 осіб). Основні скарги обстежуваних хворих двох досліджуваних груп представлені в таблиці 3.4.1.

Таблиця 3.1

Структура та частота скарг у пацієнтів, які перенесли COVID-19,
залежно від тяжкості перебігу захворювання

Характер скарг	1-ша група, легкий перебіг (n=63)	2-га група, середньотяжкий перебіг (n=59)	Загалом (V=122)
Порушення нюху (ольфакторна дисфункція):	65,1% (n=41)	69,5% (n=41)	67,2% (n=82)
– аносмія (відсутність нюху)	23,8% (n=15)	30,5% (n=18)	27,0% (n=33)
– гіпосмія (зниження нюхової чутливості)	17,5% (n=11)	20,3% (n=12)	18,9% (n=23)
– якісні зміни сприйняття запахів (какосмія)	15,9% (n=10)	13,6% (n=8)	14,8% (n=18)
– гіперестезія (загострення/посилення нюху)	7,9% (n=5)	5,1% (n=3)	6,6% (n=8)
Скарги з боку ЦНС (неврологічні прояви):	77,8% (n=49)	91,5% (n=54)*	84,4% (n=103)
– головний біль	60,3% (n=38)	79,7% (n=47)	69,7% (n=85)
– погіршення пам'яті та концентрації уваги	30,2% (n=19)	52,5% (n=31)*	41,0% (n=50)
– розлади сну (інсомнія)	42,9% (n=27)	64,4% (n=38)*	53,3% (n=65)
– підвищена втомлюваність, загальна слабкість	71,4% (n=45)	88,1% (n=52)*	79,5% (n=97)

Примітка: * — відмінності показників між групами є статистично значущими за критерієм критерієм Ст'юдента ($p < 0,05$).

Згідно отриманих нами даних, у 67,2% з 122 опитаних пацієнтів були ті чи інші порушення нюху. Як видно з наведених у таблиці даних, при більш тяжкому перебігу COVID-19 скарги на порушення нюху є більш частими. При цьому і прояви щодо стану центральної нервової системи були більш вираженими у хворих 2 групи.

Більш наочно ці дані представлено на рис.3.3.1. та 3.3.2.

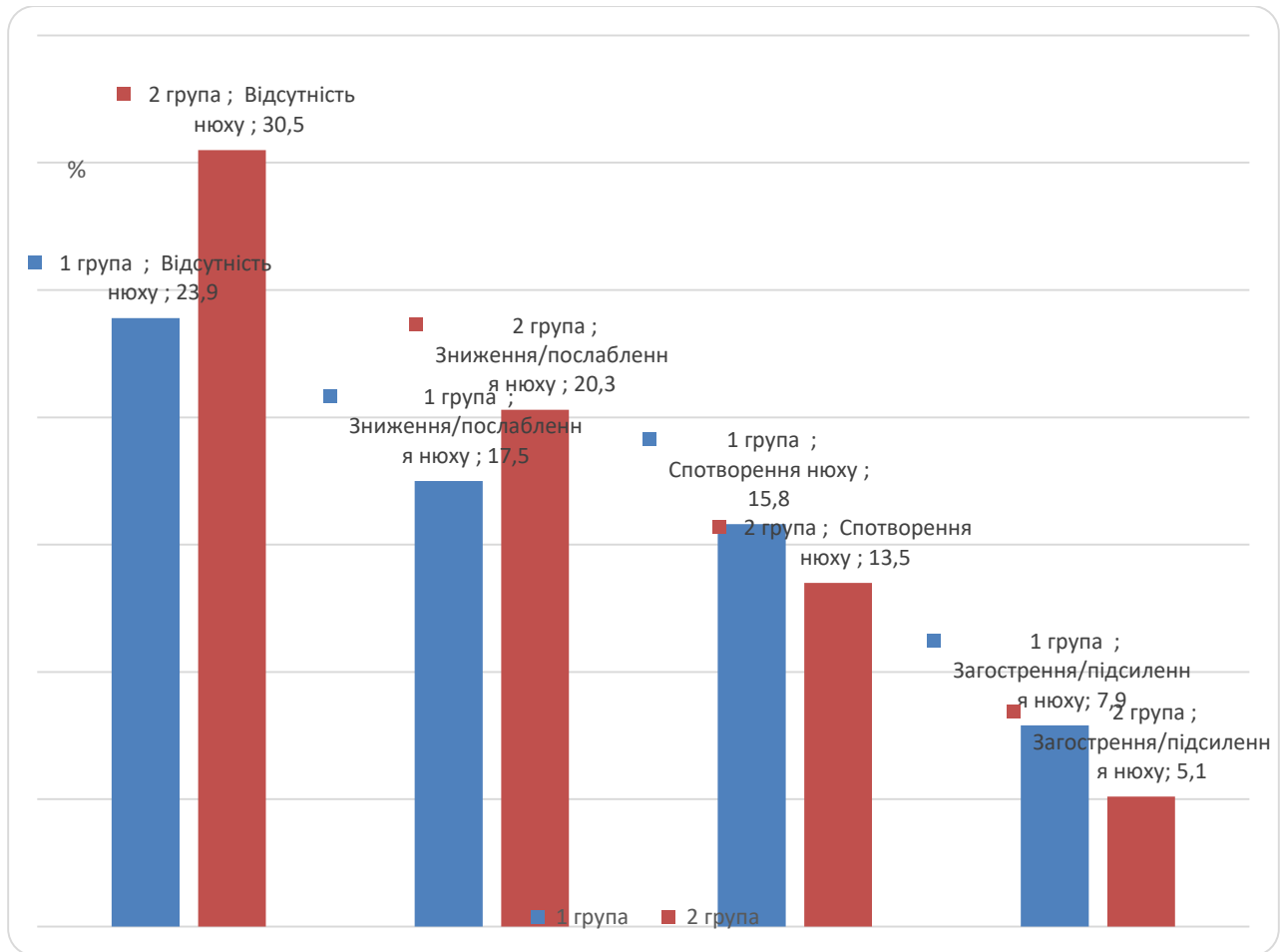


Рис.3.3.1.Скарги на порушення нюхової функції у осіб, які перехворіли на COVID-19 з різним ступенем тяжкості захворювання

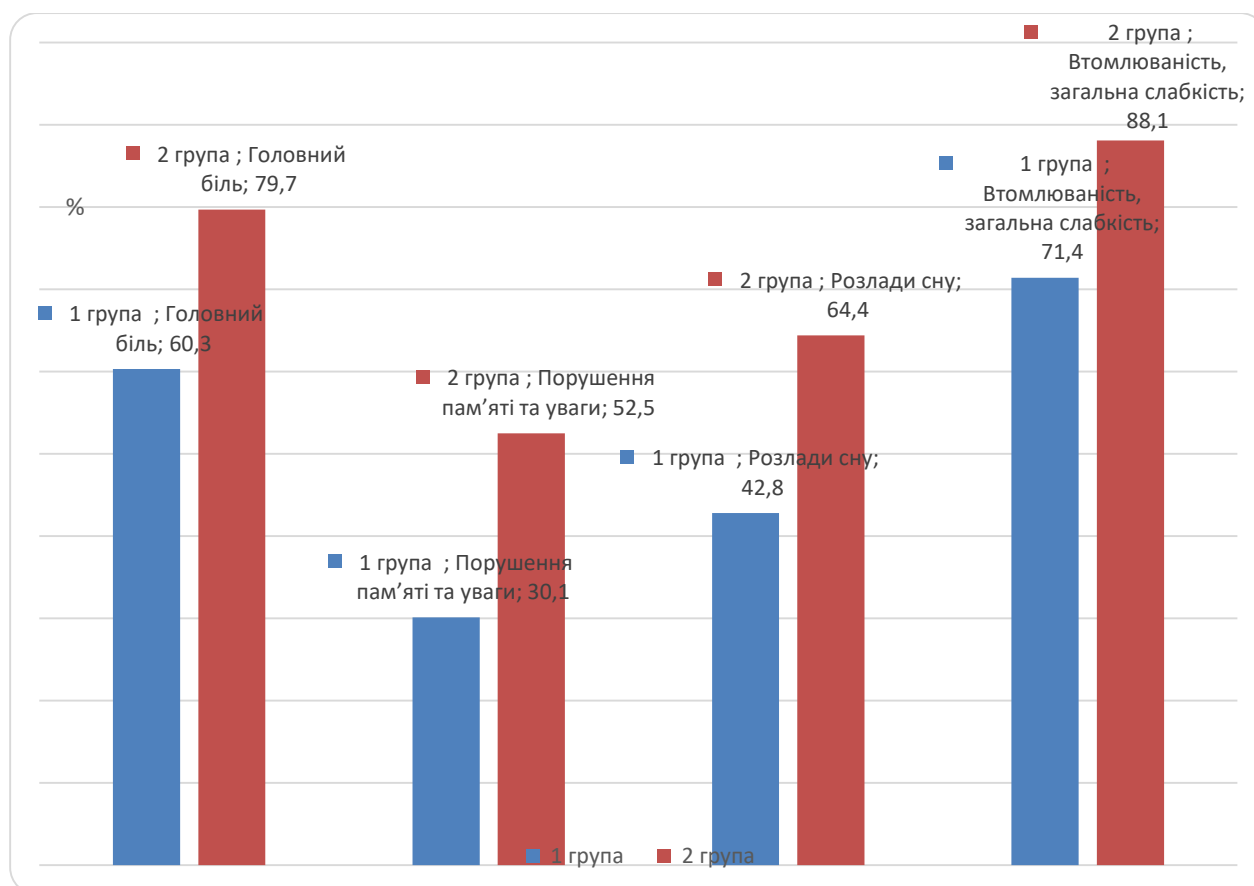


Рис. 3.3.2. Скарги на порушення зі сторони ЦНС у осіб, які перехворіли на COVID-19 з різним ступенем тяжкості захворювання.

Наявність скарг з боку центральної нервової системи відображає потенційний вплив COVID-19 на структурно-функціональний стан головного мозку, а також може вказувати на ураження центральних відділів сенсорних систем у цієї категорії пацієнтів. Виразнішими такі зміни були в другій групі пацієнтів, які перенесли інфекцію в середньотяжкій формі.

При більш детальному аналізі скарг обстежуваних пацієнтів з урахуванням характеру порушень сенсорних функцій, тривалості симптомів та строку їх початку в кожній з виділених груп окремо виявилось таке (табл. 3.4.2 та 3.4.3). Після перенесеної інфекції COVID-19, навіть у легкій формі, пацієнти часто скаржились на порушення ольфакторної функції.

Як видно з наведених у таблиці 3.4.1 даних, відсоток наявності скарг на порушення нюху в обох досліджуваних групах не відрізнявся достовірно між собою. Однак, при детальному аналізі термінів виникнення і тривалості таких проявів в кожній з цих груп була виявлена суттєва різниця у групах між собою. За нашими даними, у пацієнтів з легким перебігом COVID-19 переважно спостерігалися швидкоминучі порушення нюхової функції, тоді як при більш тяжкому перебігу досить високим є відсоток випадків стійкої аносмії і гіпосмії, що тривала понад 6-8 місяців і навіть кілька років.

Отже, якщо загалом пацієнтів, які скаржились на порушення нюху в першій групі було 65,1 % (n=41), а в другій - 69,4 % (n=41) і цей відсоток лише незначно відрізнявся у групі 2 в сторону збільшення, то при аналізі конкретних форм порушення нюху та їх тривалості у групах спостерігалися відчутні відмінності між собою. У всіх пацієнтів, які мали різні розлади нюху, такі порушення переважно виникали під час захворювання і у більшості минали після одужання. Але у 4,8 % випадків у 1 групі і у 16,9 % хворих у другій виникали стійкі розлади ольфакторної функції, які зберігалися тривалий час, переважно у вигляді аносмії та гіпосмії. Так, у 1 групі таких тривалих випадків аносмії було 4,8 %, гіпосмії – 3,2 %, какосмії – 1,6 %. В другій групі частота таких симптомів склала 16,9; 10,1 та 3,4 % відповідно. У деяких хворих такі зміни мали місце на протязі 2-3 років (термін після перенесеного захворювання до моменту огляду).

Відомості щодо термінів виникнення і тривалості симптомів ураження нюхового аналізатора у пацієнтів, які перехворіли на COVID-19, представлено у табл. 3.3.2 та 3.3.3. та на рис. 3.3.3, 3.3.4.

Таблиця 3.3.2

Характер і тривалість порушень ольфакторної функції у пацієнтів 1-ї групи
(із легким перебігом COVID-19)

№	Скарги	Всього	Симптоми спостерігались під час хвороби і ранній період після одужання (10-14 діб)	Симптоми зберігались тривалий час після одужання (понад 2 міс)
2	Порушення нюху:	65,1 % (n=41)		
	відсутність нюху	23,9 % (n=15)	19,0 % (n=12)	4,8 % (n=3) *
	Зниження/послаблення нюху	17,5 % (n=11)	14,3 % (n=9)	3,2 % (n=2) *
	спотворення нюху	15,8 % (n=10)	14,3 % (n=9)	1,6 % (n=1) *
	загострення/підсилення нюху	7,9 % (n=5)	7,9 % (n=5)	-

Таблиця 3.3.3

Характер і тривалість порушень ольфакторної функції у пацієнтів 2-ї групи
(із середньотяжким перебігом COVID-19)

№	Скарги	Всього	Симптоми спостерігались під час хвороби і ранній період після одужання (10-14 діб)	Симптоми зберігались тривалий час після одужання (понад 2 міс)
2	Порушення нюху:	69,4 % (n=41)		
	відсутність нюху	30,5 % (n=18)	13,5 % (n=8)	16,9 % (n=10)
	Зниження/послаблення нюху	20,3 % (n=12)	10,1 % (n=6)	10,1 % (n=6)
	спотворення нюху	13,5 % (n=8)	10,1 % (n=6)	3,4 % (n=2) *
	загострення/підсилення нюху	5,1 % (n=3)	3,4 % (n=2)	1,7 % (n=1) *

Більш наочно ці дані представлені на рис. 3.4.3 та 3.4.4

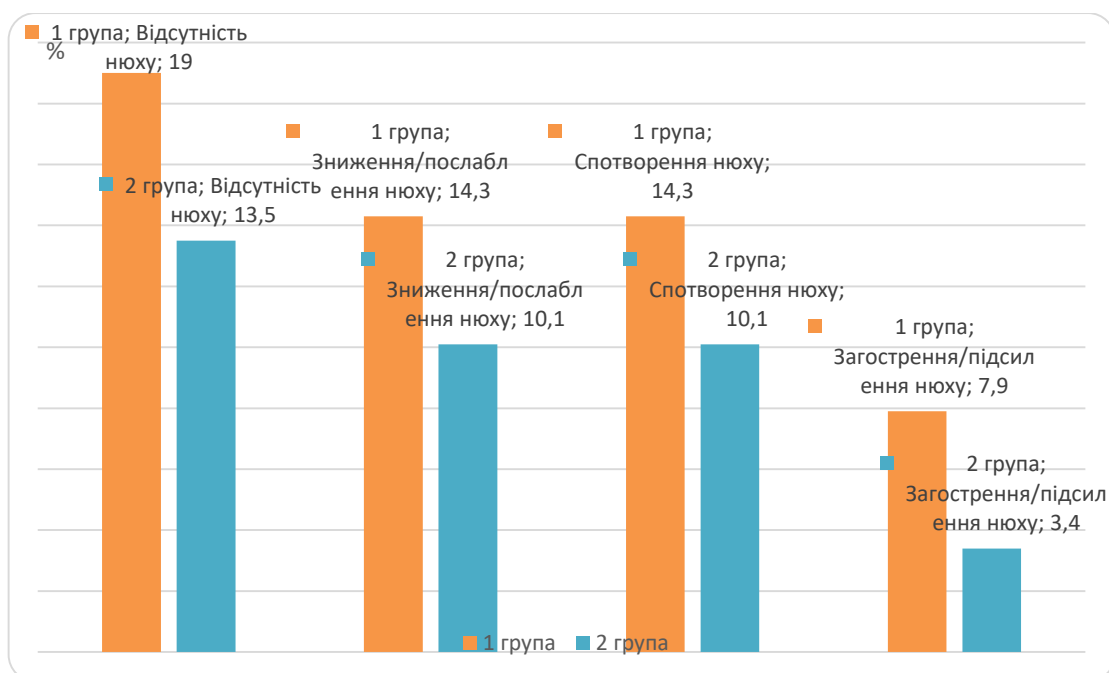


Рис. 3.3.3. Характер розладів нюхової функції у хворих, які перехворіли на COVID-19, у 1 та 2 групі обстежуваних під час захворювання та в ранній термін після нього

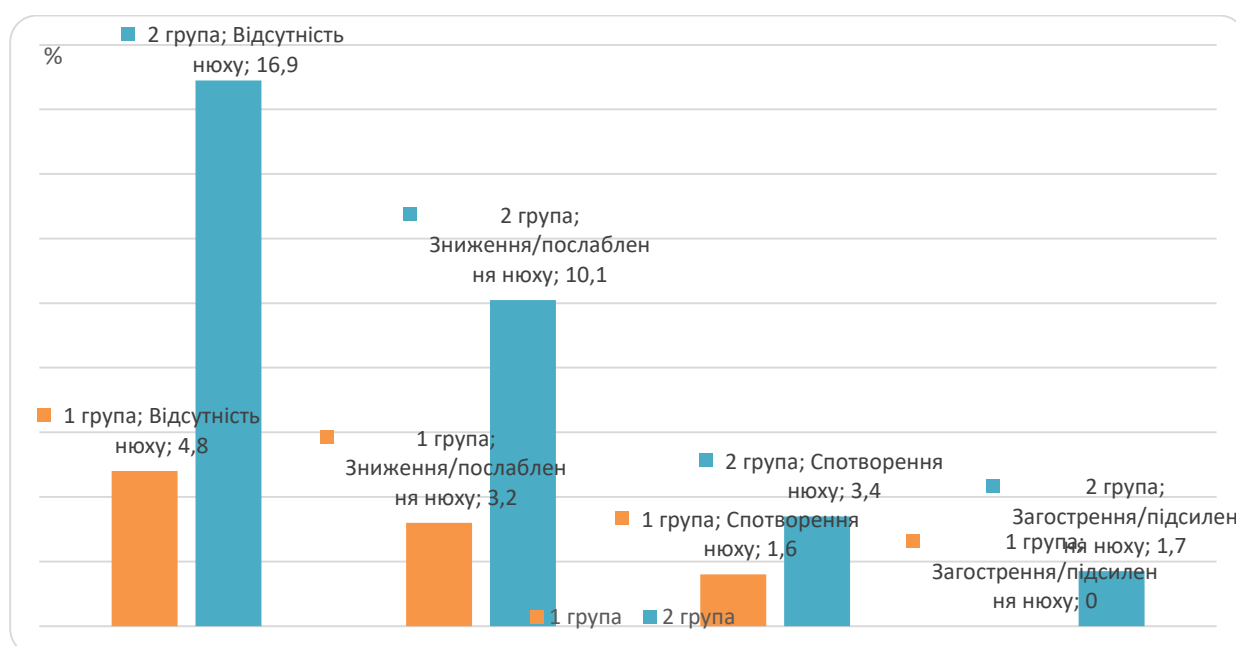


Рис. 3.3.4. Характер розладів нюхової функції у хворих, що перехворіли на COVID-19, у 1 та 2 групі обстежуваних, які зберігались тривалий час.

Аналіз частоти та характеру розладів ольфакторної функції виявив статистично значущі відмінності між групами залежно від тривалості

збереження симптомів. Показники суттєво відрізнялися як у гострій фазі й ранньому періоді після одужання (10–14 діб), так і у віддаленому постковідному періоді (понад 2 місяці). Зокрема, у другій групі (із середньотяжким перебігом) відносно загальної кількості обстежених у цій підгрупі статистично значущо частіше фіксували стійкі тривалі розлади: аносмію — у 16,9% випадків (n=10) та гіпосмію — у 10,1% (n=6). Водночас у першій групі (із легким перебігом) аналогічні довготривалі порушення спостерігалися лише у 4,8% (n=3) та 3,2% (n=2) осіб відповідно. Отримані дані підтверджують, що найбільший клінічний інтерес становить саме аналіз хронічної ольфакторної дисфункції, яка зберігається понад два місяці після перенесеної інфекції.

Отже, пацієнти, які перенесли COVID-19, часто відзначають розлади ольфакторної функції та неврологічні симптоми з боку ЦНС. При цьому стійкі порушення нюху, що зберігаються у віддаленому постковідному періоді, частіше виникають у пацієнтів із середньотяжким перебігом інфекції. Аналіз даних щодо характеру, термінів маніфестації та тривалості нюхової дисфункції під час і після хвороби є важливим для своєчасної діагностики, прогнозування та лікування ускладнень, а також сприяє обґрунтованому застосуванню профілактичних заходів.

3.4. Аналіз характеру та поширеності порушень ольфакторної функції в осіб, які перенесли COVID-19, залежно від періоду спостереження

У цьому дослідженні аналіз результатів здійснювали з урахуванням періоду спостереження. Весь термін моніторингу розподілили на два етапи: початковий період пандемії (2020–2021 рр.) та постпандемічний етап (2022–2024 рр.). Такий розподіл зумовлений об'єктивною перервою у зборі даних на початку 2022 року, після відновлення якого зафіксовано суттєві зміни клінічних показників. Варто зазначити, що початок повномасштабної війни в Україні призвів до різкого зменшення кількості звернень з приводу COVID-19. Цей феномен потребує

подальшого комплексного вивчення. Анкетування респондентів було відновлено у другій половині 2022 року. З огляду на це, виокремлення двох зазначених періодів із перервою на першу половину 2022 року є методологічно обґрунтованим. Крім того, відмінності в характері й вираженості ольфакторних ознак між цими етапами, імовірно, пов'язані з мутаціями вірусу SARS-CoV-2 та зміною домінантних штамів.

Для аналізу результатів опитування методом рандомізації було відібрано по 100 анкет пацієнтів за кожен із визначених періодів. Отримані дані наведено в таблиці 3.5.1. У структурі таблиці окремо виділено тривалі (від 3 до 6 місяців) та стійкі (понад 6 місяців) порушення сенсорних функцій. Такий розподіл є доцільним для своєчасного оцінювання ризиків хронізації розладів, які зазвичай резистентні до терапії. Критерій у 6 місяців обрано на основі результатів попередніх досліджень, які засвідчили наявність трьох типів порушень за тривалістю перебігу: транзиторні (що виникають лише в гострий і ранній реконвалесцентний періоди), затяжні або тривалі (які регресують самостійно чи під впливом лікування в термін від 2 до 6 місяців), а також стійкі (що зберігаються понад 6 місяців після одужання).

Таблиця 3.5.1

Частота та тривалість порушень ольфакторної функції
у пацієнтів у різні періоди спостереження

Характер та тривалість розладів нюху	1-й період: 2020–2021 рр. (n=100)	2-й період: 2022–2024 рр. (n=100)
Загальна частота виявлення порушень (всього)	65,0% (n=65)	39,0% (n=39)
– транзиторні порушення (під час хвороби та в ранній період реконвалесценції: 10–14 діб)	42,0% (n=42)	23,0% (n=23)
– затяжні / тривалі порушення (у термін від 2 до 6 місяців після одужання)	15,0% (n=15)	9,0% (n=9)
– стійкі порушення (що зберігаються понад 6 місяців після одужання)	8,0% (n=8)	7,0% (n=7)
– відтермінований дебют розладів (маніфестація після одужання)	6,0% (n=6)	0% (n=0)

Результати, наведені в таблиці, свідчать про наявність певних відмінностей у частоті та тривалості розладів ольфакторної функції та голосового апарату між досліджуваними періодами. У початковий період пандемії (2020–2021 рр.) у 65,0% випадків пацієнти відзначали порушення нюху, які переважно проявлялися у вигляді аносмії або гіпосмії. Водночас у структурі ольфакторної дисфункції фіксували якісні зміни сприйняття запахів (какосмію) або їх посилення (гіперестезію). Переважно розлади виникали в перші кілька діб від початку захворювання, а нюхова чутливість частково або повністю відновлювалася на етапі реконвалесценції. Проте у 15,0% обстежених затяжні порушення зберігалися тривалий час після одужання (до 6 місяців), а у 8,0% осіб ольфакторна функція не відновилася повною мірою навіть через 6 місяців, що дало підстави класифікувати ці випадки як стійкі. Такі хронічні розлади нюху найчастіше асоціювалися із середньотяжким перебігом COVID-19.

У сучасний період пандемії розлади нюху при COVID-19 втратили статус провідного симптому, і пацієнти все рідше повідомляють про такі прояви під час гострої фази хвороби. Однак ця проблема залишається актуальною для 39,0% обстежених, а випадки стійкої та тривалої аносмії або гіпосмії й надалі фіксують у 7,0% осіб. Динаміку частоти та характеру ольфакторної дисфункції у різні періоди спостереження представлено на рис. 3.5.11.

Отримані дані свідчать про те, що наявність і вираженість порушень сенсорних функцій після COVID-19 змінюються в динаміці та потребують подальшого моніторингу.

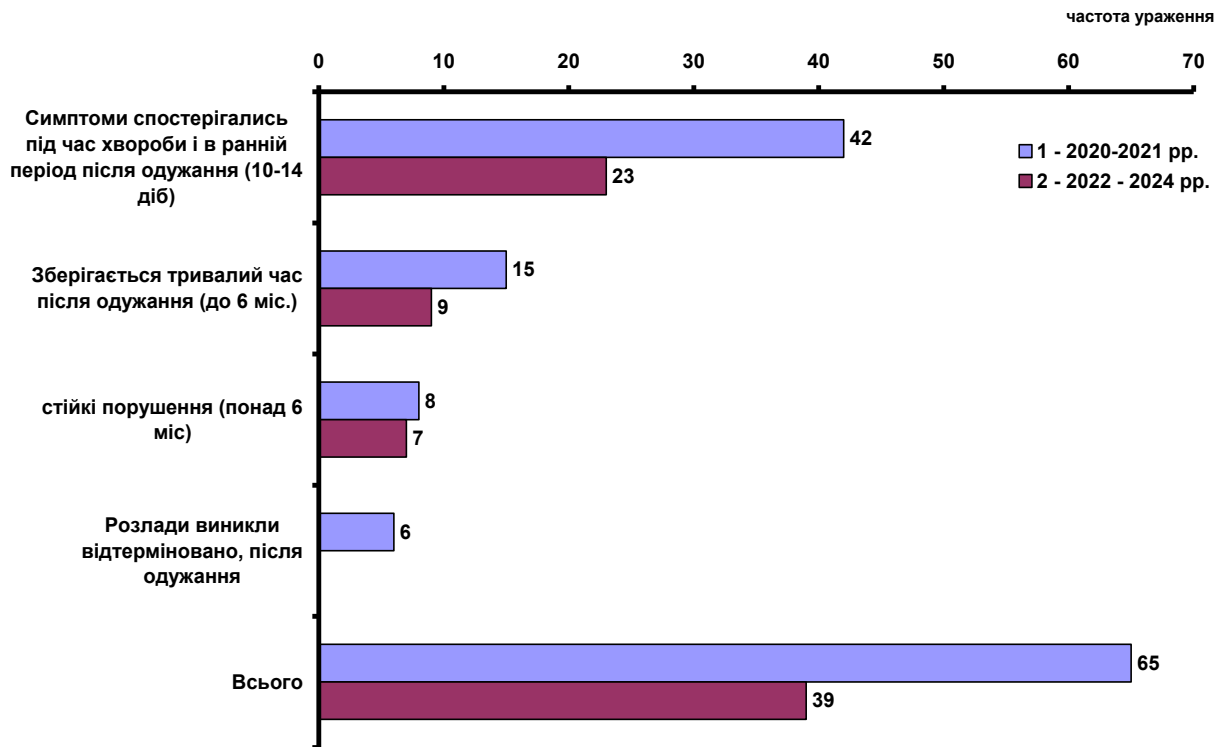


Рис. 3.4.1. Частота та тривалість порушень ольфакторної функції у пацієнтів у різні періоди спостереження (за даними анкетування).

Отже, перебіг коронавірусної хвороби супроводжується ураженням ольфакторної, слухової та вестибулярної систем, а також розладами голосової функції. Ці порушення мають специфічні особливості залежно від періоду спостереження, що зумовлено, зокрема, мутаціями збудника.

3.5. Обговорення отриманих даних

Результати проведеного дослідження засвідчують, що у пацієнтів, які перенесли COVID-19, з високою частотою маніфестують ознаки дисфункції сенсорних систем (ольфакторної, густаторної, аудіологічної та вестибулярної), розлади голосоутворення, а також неврологічні симптоми, зумовлені змінами функціонального стану ЦНС. Зазначена симптоматика може виникати як у гострій фазі інфекційного процесу, так і відтерміновано в постковідному періоді, причому її розвиток притаманний пацієнтам із легким та середньотяжким

перебігом захворювання. Встановлено пряму залежність: підвищення тяжкості перебігу гострого періоду COVID-19 асоціюється зі зростанням частоти формування розладів сенсорних систем, а самі клінічні прояви у цій когорті обстежених характеризуються більшою вираженістю та схильністю до хронізації.

У пацієнтів із легким перебігом COVID-19 у структурі ольфакторної дисфункції найчастіше спостерігалися гіпосмія (зниження нюху), якісні зміни сприйняття запахів (какосмія) або гіперестезія (нюхова гіперчутливість). Натомість для середньотяжкого перебігу захворювання характернішими виявилися виражена гіпосмія або тотальна аносмія (відсутність нюху) зі схильністю до тривалого збереження симптомів у постковідному періоді. Отримані дані свідчать, що неврологічна симптоматика з боку ЦНС та розлади нюху маніфестують навіть за умови легкої форми інфекційного процесу. Водночас стійкі (хронічні) форми ольфакторних порушень статистично значущо частіше формуються після перенесеного захворювання вищого ступеня тяжкості.

Гостра вірусна інфекція, спричинена коронавірусом SARS-CoV-2, здатна призводити до розвитку стійкої ольфакторної дисфункції. Хоча розлади нюху зазвичай маніфестують безпосередньо в гострий період хвороби, у 7,0% обстежених (відповідно до загального обсягу вибірки другого періоду) ці порушення набувають хронічного перебігу та зберігаються у віддаленому постковідному періоді. З еволюцією пандемії та появою нових мутацій збудника характер ураження сенсорних систем зазнав суттєвих змін. Порівняно з початковим етапом пандемії, частота уражень нюхового аналізатора значно знизилася (з 65,0% до 39,0%), внаслідок чого цей клінічний маркер поступово втратив свою первісну диференційно-діагностичну значущість.

3.6. Висновки до розділу

1. У постковідному періоді розлади ольфакторної функції маніфестують у 67,2% пацієнтів, які звернулися з оториноларингологічними скаргами. Структура суб'єктивно зафіксованих порушень представлена аносмією (25,4%), гіпосмією (20,5%) та якісними змінами сприйняття запахів у формі какосмії (21,3%). Застосування об'єктивного ольфактометричного тестування стандартизованими одорантами дає змогу підвищити точність діагностики та виявити приховану вибірккову (селективну) гіпосмію, внаслідок чого реальна частота зниження нюхової чутливості зростає до 21,3%.

2. Встановлено пряму залежність між ступенем тяжкості гострої фази COVID-19 та характером і тривалістю ольфакторних розладів. Для легкого перебігу інфекції найбільш характерними є транзиторні порушення (що регресують протягом 10–14 діб) у вигляді селективної гіпосмії чи какосмії. Натомість середньотяжкий перебіг асоціюється зі стійким (хронічним) перебігом дисфункції: у цій групі зафіксовано статистично значуще вищу частоту довготривалих розладів, що зберігаються понад два місяці після одужання (аносмія — 16,9%, гіпосмія — 10,1% від загальної кількості обстежених у підгрупі).

3. Результати відеоендоскопічного дослідження свідчать про відсутність у більшості пацієнтів (54,1%) видимих патологічних змін слизової оболонки в ольфакторній ділянці порожнини носа у постковідному періоді. Виключення з аналізу осіб з анатомічними перешкодами для доступу повітря до нюхової щілини підтверджує, що тривалі розлади нюху після COVID-19 мають переважно сенсоневральний (перцептивний) генез і зумовлені ураженням периферичних рецепторних або центральних відділів нюхового аналізатора, а не механічною обструкцією дихальних шляхів.

4. В еволюції пандемії під впливом мутацій вірусу SARS-CoV-2 зафіксовано суттєву зміну клінічного патоморфозу захворювання. Порівняно з початковим періодом (2020–2021 рр.), у сучасний постпандемічний етап (2022–2024 рр.)

загальна частота уражень нюхового аналізатора статистично значущо знизилася з 65,0% до 39,0%, у зв'язку з чим ольфакторна дисфункція втратила свій первісний статус провідного диференційно-діагностичного маркера гострої фази хвороби, проте зберегла актуальність як прояв постковідного синдрому.

5. Постковідні розлади нюху характеризуються високим рівнем коморбідності з іншими нейросенсорними та неврологічними проявами. У 70,7% випадків ольфакторна дисфункція поєднується з розладами смаку (густаторною дисфункцією), а стійка тривала аносія у 27,6% осіб асоціюється з кохлеовестибулярними порушеннями (зниженням слуху та вестибулярними проявами) на тлі вираженої астенизації та загальних скарг з боку ЦНС (головний біль — 69,7%, розлади сну — 53,3%, погіршення пам'яті — 41,0%), що вказує на системний характер ураження нервових структур.

За результатами досліджень, представлених у цьому розділі, опубліковано наукові праці:

1. Безега Б.М. Наші спостереження щодо порушень нюхової функції при COVID-19. Оториноларингологія. 2022;5(3-4):71-76. DOI 10.37219/2528-8253-2022-3-71.
2. Шидловська ТА, Безега МІ, Волкова ТВ, Безега БМ. Порушення стану сенсорних систем – слухового і нюхового аналізаторів у пацієнтів, які перехворіли на COVID-19. Оториноларингологія. 2023;5(6):9-19. DOI 10.37219/2528-8253-2023-5-9.
3. Шидловська ТА, Безега МІ, Волкова ТВ, Безега БМ. Терміни виникнення і тривалість скарг щодо стану сенсорних систем у осіб, які перехворіли на COVID-19. Оториноларингологія. 2024;7(2):27-33. DOI 10.37219/2528-8253-2024-2-27.
4. Шидловська ТА, Безега МІ, Волкова ТВ, Безега БМ. Застосування спеціального опитувальника для виявлення ушкодження аналізаторних систем у хворих на COVID-19. Оториноларингологія. 2025;8(3-4):16-26. DOI 10.37219/2528-8253-2025-3-4-16.
5. Шидловська ТА, Безега МІ, Москалик ОЄ, Волкова ТВ, Безега БМ. Порушення аналізаторних систем та голосоутворення при COVID-19. IV Ukrainian-Polish congress “Innovative technologies in otorhinolaryngology”, June 10, 2022. Український науково-медичний молодіжний журнал. 2022;130(2):30.
6. Шидловська ТА, Безега МІ, Безега БМ. Порушення слухової та нюхової функції при COVID-19. Proceedings of the V Ukraine-Polish Congress «Innovative technologies in otorhinolaryngology»; 2023 Apr 21-22; Kyiv. Kyiv; 2023, p. 89.
7. Шидловська Т.А., Безега Б.М. Порушення нюхової функції при COVID-19 з різним ступенем тяжкості клінічного перебігу захворювання. Український науково-медичний молодіжний журнал. (Спеціальний випуск). 2024;145(1):33-34.
8. Шидловська ТА, Безега МІ, Волкова ТВ, Безега БМ. Скарги з боку аналізаторних систем у хворих на COVID-19 в період пандемії та після неї. Матеріали наук.-практ. конф. оториноларингологів України «Сучасні стратегії діагностики, лікування та реабілітації в оториноларингології»; 2025 Вер 29-30; Івано-Франківськ. Київ; 2025, с. 109.

РОЗДІЛ 4

СТАН БІОЕЛЕКТРИЧНОЇ АКТИВНОСТІ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ЗА ДАНИМИ ЕЛЕКТРОЕНЦЕФАЛОГРАФІЇ У ХВОРИХ, ЩО ПЕРЕНЕСЛИ COVID-19, З ПОРУШЕННЯМИ НЮХОВОЇ ФУНКЦІЇ

4.1. Стан біоелектричної активності головного мозку з урахуванням вираженості порушень нюхової функції у хворих, що перенесли COVID-19

Відомо, що COVID-19 впливає на стан центральної нервової системи. Доречно припустити, що порушення нюху при COVID-19 можуть мати виразний центральний компонент, особливо при стійких формах гіпо- та аносмії. Тому ми прийняли рішення оцінити стан ЦНС у таких пацієнтів.

Зважаючи на необхідність оцінки центрального компоненту порушень нюхової функції, нами було проведено обстеження методом електренцефалографії пацієнтів з розладами нюхової функції на фоні COVID-19. Метод електроенцефалографії дозволяє об'єктивно оцінити стан біоелектричної активності головного мозку.

Пацієнти з порушеннями нюху після COVID-19 були поділені на дві групи в залежності від ступеня порушення нюхової чутливості. Як уже було зазначено в розділі 2.2., до 1 групи увійшли 53 хворих, у яких мали місце легкі і помірні розлади нюху, переважно минучі, які не були тривалими після одужання від COVID-19, до 2 групи – 29 пацієнтів, які переважно перехворіли даною інфекцією в більш тяжкій формі, отримали стійкі виражені розлади нюхової функції, переважно у вигляді стійкої гіпосмії та аносмії.

Нами було проведено якісний та кількісний (визначення відсоткового вмісту основних ритмів ЕЕГ) аналіз даних ЕЕГ у осіб досліджуваних груп, які перехворіли на COVID-19 та мали нюхові розлади різного ступеня вираженості, у порівнянні з даними контрольної групи.

При якісному аналізі результатів електроенцефалографії у осіб, які перехворіли на COVID-19 були виявлені відхилення від норми як у фоновому записі, так і при проведенні функціональних навантажень.

У осіб контрольної групи на ЕЕГ біоелектрична активність головного мозку була представлена переважно альфа- і бета-ритмами, які були найбільш виражені в потиличних і скроневих областях. Використані при дослідженні функціональні навантаження – відкривання/закривання очей, фотостимуляція з різною частотою слідування спалахів, гіпервентиляція та затримка дихання – свідчили про адекватну реакцію на відкривання очей, добре засвоєння нав'язаних ритмів, збереження картини ЕЕГ при навантаженнях, а також чітко виражені зональні розбіжності. Картина ЕЕГ була синхронізованою та з домінуючою альфа-активністю, організованою у веретена.

При аналізі отриманих нами записів ЕЕГ у зазначених двох групах хворих з порушеннями нюху різного ступеня, нами було виявлено, що у всіх них мали місце ті чи інші зміни біоелектричної активності. У більшості пацієнтів картина ЕЕГ була дезорганізована та десинхронізована з невиразними зональними розбіжностями. Представленість певних ознак була нерівномірною в обох групах. У частини пацієнтів спостерігалися явні ознаки іритативного характеру, у інших – підвищення вмісту повільнохвильової активності на фоні зниженого вольтажу біоелектричної активності. Однак нормальної картини ми не зафіксували у жодного пацієнта з порушеннями нюху після COVID-19

При якісному аналізі результатів ЕЕГ у хворих з порушеннями нюху, у яких в анамнезі був COVID-19, було виявлено зміни біоелектричної активності головного мозку у вигляді десинхронізації та дезорганізації основних ритмів. На цьому фоні ми реєстрували підвищення вмісту повільних та бета хвиль. Ці ознаки дезорганізації основних ритмів ЕЕГ посилювались при проведенні функціональних навантажень (фотостимуляції та гіпервентиляції), особливо в передніх проекціях, що свідчить про функціональні порушення в ЦНС із залученням коркових і більш глибоких – дієнцефальних та дієнцефально-стовбурових структур головного мозку у даної категорії хворих. Причому такі

прояви були більш виразними у пацієнтів 2-ї групи – зі стійкими, більш вираженими нюховими розладами після перенесеного COVID-19. Записи ЕЕГ у 2 групі хворих, як правило, демонстрували виражену дезорганізацію основних ритмів та подразнення глибоких структур головного мозку. Такі порушення у обстежених нами пацієнтів більш виразно проявлялись у скроневих та потиличних відведеннях

Приклади таких ознак на ЕЕГ обстежених пацієнтів з порушеннями нюху на тлі COVID-19 представлені на рис. 4.1.1. - запис ЕЕГ пацієнта з вираженою гіпосмією, у якого видно явно виражені іритативні зміни та групи тета-хвиль.

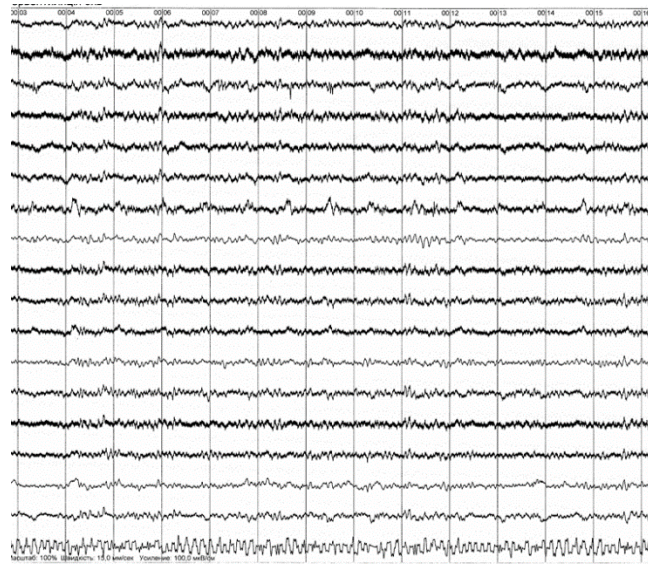


Рис. 4.1.1 ЕЕГ пацієнта з вираженою гіпосмією

Отже, при якісному аналізі результатів електроенцефалографії у осіб з порушеннями нюху, які перехворіли на COVID-19, були виявлені відхилення від норми як у фоновому записі, так і при проведенні функціональних навантажень, зокрема, гіпервентиляції. Причому у групі 2, з більш тяжкими розладами нюхової функції, такі відхилення від норми були більш виразними.

Нами було проведено аналіз відсоткового вмісту основних ритмів ЕЕГ у пацієнтів, які мали нюхові розлади після перенесеного COVID-19. Отримані нами дані представлені у таблицях 4.1.1 та 4.1.2.

Таблиця 4.1.1

Показники відсоткового вмісту основних ритмів ЕЕГ (фоновий запис)
у досліджуваних пацієнтів 1 та 2 груп та осіб контрольної групи

Відведення	Ритм	Групи обстежених			t/p між I-II групами
		К	I	II	
Лобне	Δ , %	8,2 $\pm$ 1,56	16,17 $\pm$ 1,68*	18,78 $\pm$ 2,10**	0,97; >0,05
	θ , %	15,3 $\pm$ 2,08	15,88 $\pm$ 0,64	16,12 $\pm$ 1,14	0,17; p>0,05
	α , %	54,8 $\pm$ 3,52	41,41 $\pm$ 2,22*	32,90 $\pm$ 2,16**	2,75; p<0,05
	β , %	21,5 $\pm$ 1,99	25,05 $\pm$ 1,64	29,85 $\pm$ 2,09*	1,81; p>0,05
Скроневе	Δ , %	6,2 $\pm$ 1,01	10,29 $\pm$ 0,55*	13,06 $\pm$ 1,38**	1,86; p>0,05
	θ , %	10,6 $\pm$ 1,17	11,17 $\pm$ 0,84	16,23 $\pm$ 1,44**	3,04; P<0,01
	α , %	61,9 $\pm$ 3,96	46,82 $\pm$ 3,17*	35,66 $\pm$ 2,54**	2,75; p<0,05
	β , %	19,8 $\pm$ 2,08	21,00 $\pm$ 1,79	27,64 $\pm$ 2,52*	2,15; p<0,05
Потиличне	Δ , %	6,4 $\pm$ 1,05	13,00 $\pm$ 1,86*	14,85 $\pm$ 1,19**	0,84; p>0,05
	θ , %	11,8 $\pm$ 1,41	11,88 $\pm$ 0,42	13,98 $\pm$ 1,02	1,90; p>0,05
	α , %	63,9 $\pm$ 3,95	50,94 $\pm$ 3,24*	45,61 $\pm$ 3,05*	1,20; p>0,05
	β , %	15,7 $\pm$ 2,05	24,70 $\pm$ 1,06*	29,49 $\pm$ 2,11**	2,03; p>0,05

Примітки:

1. * - p<0,05 – величини достовірно відрізняються від таких у контрольній групі;
2. ** - p<0,01-величини достовірно відрізняються від таких у контрольній

Як видно з наведених у таблиці 4.1.1. даних, у пацієнтів з порушеннями нюху на фоновому записі ЕЕГ, як у 1 групі, так і у 2, мають місце достовірне порівняно з контролем збільшення частки дельта-хвиль та зниження представленості нормального альфа-ритму. Такі зміни спостерігаються у всіх досліджуваних відведеннях – лобному, скроневому і потиличному.

У осіб 2-ї групи деякі кількісні показники ЕЕГ при фоновому запису достовірно (p<0,05) відрізнялись не тільки від контрольної, але і 1 групи обстежуваних. Так, наприклад, вміст бета-ритму при фоновому записі у скроневому відведенні склав у 1 групі – 21,00 $\pm$ 1,79 %, тоді як в 2 він дорівнював 27,64 $\pm$ 2,52 % (2,15; p<0,05). Також у скроневому відведенні достовірно більшим за показник у 1 групі була частка тета-хвиль. У потиличному відведенні різниця

між групами не була достовірною, однак в цьому відведенні мало місце достовірне підвищення вмісту альфа-, бета- і дельта-ритму порівняно з контрольними значеннями в обох групах. Достовірно відрізнявся між групами вміст альфа-ритму як лобному, так і потиличному відведенні, причому в скроневому відведенні таке зменшення частки альфа-ритму було різким – практично вдвічі менше за контрольне значення. Так, при фоновому записі у потиличному відведенні відсотковий вміст альфа-ритму у 1-й групі склав $46,82 \pm 3,17\%$, а у 2-й – $35,66 \pm 2,54\%$ при нормі $61,9 \pm 3,96\%$.

Отже, при фоновому запису ЕЕГ найбільш виразні зміни у відсотковому вмісті основних ритмів спостерігалися у скроневому відведенні. У обох групах хворих спостерігалось достовірне збільшення вмісту бета-ритму та зменшення представленості альфа-хвиль. Особливо вираженими такі зміни були у скроневому відведенні як при фоновому запису, так і при гіпервентиляції.

Причому показник частки альфа-ритму був зниженим у обох групах обстежуваних пацієнтів в усіх досліджуваних відведеннях. Це наочно демонструється на рис. 4.1.2 – 4.1.4

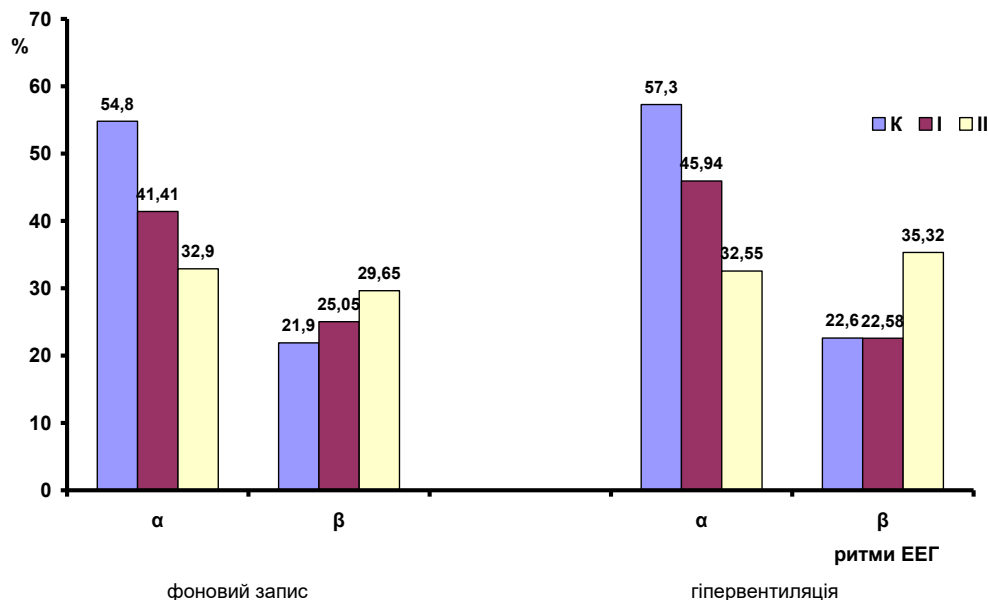


Рис.4.1.2 Відсотковий вміст альфа та бета ритму у пацієнтів груп 1 та 2 з порушеннями нюху та осіб контрольної групи у лобному відведенні

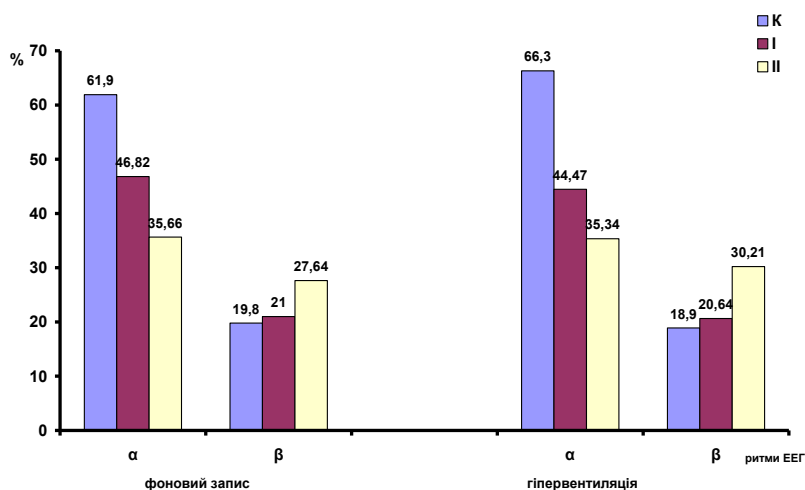


Рис.4.1.3. Відсотковий вміст альфа та бета ритму у пацієнтів груп 1 та 2 з порушеннями нюху та осіб контрольної групи у скроневому відведенні

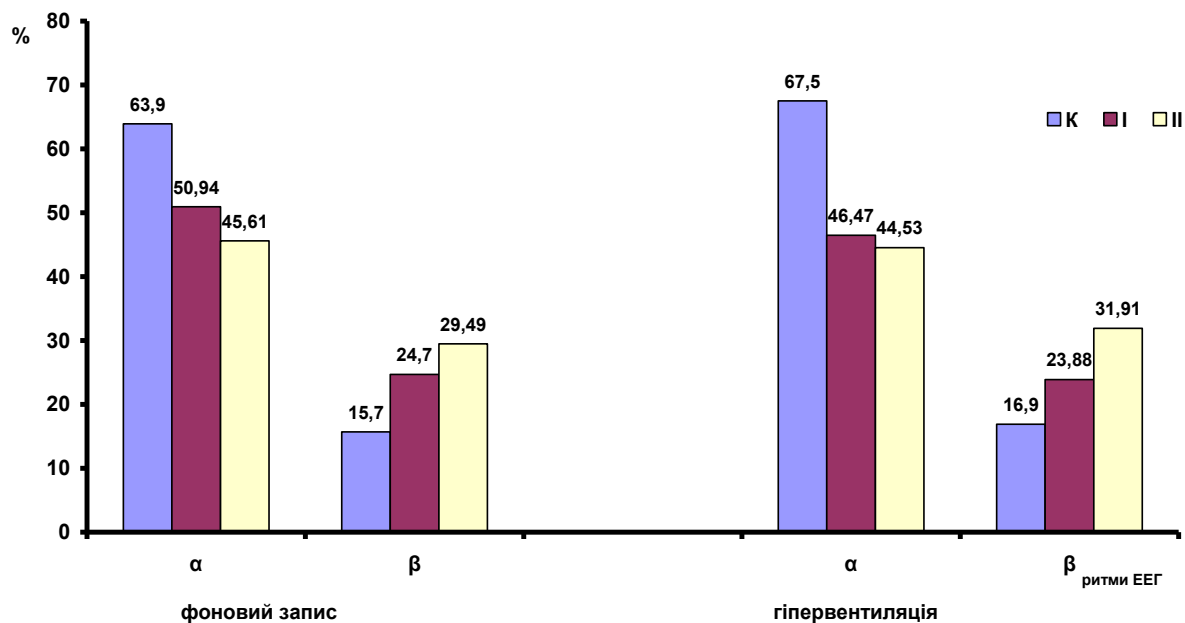


Рис.4.1.4 Відсотковий вміст альфа та бета ритму у пацієнтів груп 1 та 2 з порушеннями нюху та осіб контрольної групи у потиличному відведенні

Аналіз даних ЕЕГ обстежуваних пацієнтів з нюховими розладами при гіпервентиляції показав, що достовірна різниця між групами у кількісних показниках відсоткового вмісту основних ритмів ще більш виразна, ніж при фоновому запису ЕЕГ. Ми спостерігаємо, що у 2 групі абсолютна більшість показників була достовірно змінена порівняно з контролем. Практично всі показники, за виключенням тета-ритму у лобному відведенні були змінені порівняно з контролем. У обох групах пацієнтів у всіх відведеннях, як і при фоновому запису, була достовірно знижена частка альфа-активності. В 2 групі пацієнтів з більш тяжкими порушеннями нюху більшість показників була достовірно відмінною від значень у 1 групі також. Як і у порівнянні з контролем, практично, всі показники, крім дельта-ритму у потиличному та лобному відведеннях, та тета ритму у лобному, достовірно відрізнялися у двох групах між собою. І знову найбільш виразні зміни у пацієнтів з нюховими розладами ми спостерігаємо у скроневого відведенні. Так, при гіпервентиляції у скроневого відведенні відсотковий вміст альфа-ритму у 1-й групі склав $44,47 \pm 2,32$ %, а у 2-й – $35,34 \pm 2,18$ % при нормі $66,3 \pm 3,97$ %. Для бета ритму у цьому відведенні при гіпервентиляції відповідні значення склали в 1-й групі – $22,64 \pm 1,48$ %, а у 2-й – $33,21 \pm 1,53$ % при нормі $18,9 \pm 2,09$ %.

У повільнохвильовій активності різниця між групами була менш виразною, ніж для альфа та бета ритмів. Однак, ми спостерігаємо достовірне підвищення рівня дельта-активності у обох досліджуваних групах. Причому у 2 групі таке підвищення мало місце у всіх відведеннях як при фоновому запису, так і при гіпервентиляції. Тета ритм у 1 групі хворих практично не був достовірно відмінним від контролю у більшості випадків, за виключенням того ж таки потиличного відведення при гіпервентиляції, як і для дельта хвиль. У 2 групі хворих з тяжкими розладами нюху частка дельта ритму практично вдвоє перевищувала значення у контрольній групі як при фоновому записі, так і при функціональних навантаженнях гіпервентиляції. У пацієнтів 1 групи при гіпервентиляції достовірне зростання частки дельта-хвиль мало місце лише у потиличному відведенні.

Таблиця 4.1.2.

Показники відсоткового вмісту основних ритмів ЕЕГ (гіпервентиляція)
у досліджуваних пацієнтів 1 та 2 груп та осіб контрольної групи

Відведення	Ритм	Групи обстежених			t/p між I-II групами
		К	I	II	
Лобне	Δ , %	7,3 $\pm$ 1,21	16,23 $\pm$ 1,16	19,60 $\pm$ 2,27**	1,32; p>0,05
	θ , %	17,1 $\pm$ 2,03	16,05 $\pm$ 0,82	18,08 $\pm$ 0,97	1,6; p>0,05
	α , %	57,3 $\pm$ 4,31	45,94 $\pm$ 1,45*	32,55 $\pm$ 2,13**	5,2; p<0,01
	β , %	22,6 $\pm$ 2,03	22,58 $\pm$ 1,56	35,32 $\pm$ 2,16**	4,78; p<0,01
Скроневе	Δ , %	6,9 $\pm$ 1,31	9,02 $\pm$ 0,79	17,98 $\pm$ 1,44*	5,46; p<0,01
	θ , %	9,1 $\pm$ 1,45	15,76 $\pm$ 0,84	21,39 $\pm$ 1,15**	3,95; p<0,01
	α , %	66,3 $\pm$ 3,97	44,47 $\pm$ 2,32**	35,34 $\pm$ 2,18**	2,87; p<0,01
	β , %	18,9 $\pm$ 2,09	22,64 $\pm$ 1,48	33,21 $\pm$ 1,53**	4,97; p<0,01
Потиличне	Δ , %	5,5 $\pm$ 0,96	9,82 $\pm$ 0,84*	12,48 $\pm$ 1,03**	2,0; p>0,05
	θ , %	8,8 $\pm$ 0,77	11,52 $\pm$ 0,48*	16,84 $\pm$ 1,24**	4,0; p<0,01
	α , %	67,5 $\pm$ 5,19	46,47 $\pm$ 2,76*	44,53 $\pm$ 3,05*	0,47; p>0,05
	β , %	16,9 $\pm$ 1,5	23,88 $\pm$ 1,06*	31,91 $\pm$ 2,11**	3,4; p<0,01

Примітки:

1. * - p<0,05 – величини достовірно відрізняються від таких у контрольній групі;
2. ** - p<0,01-величини достовірно відрізняються від таких у контрольній

Ці зміни наочно представлені на рис.4.1.5 - 4.1.7

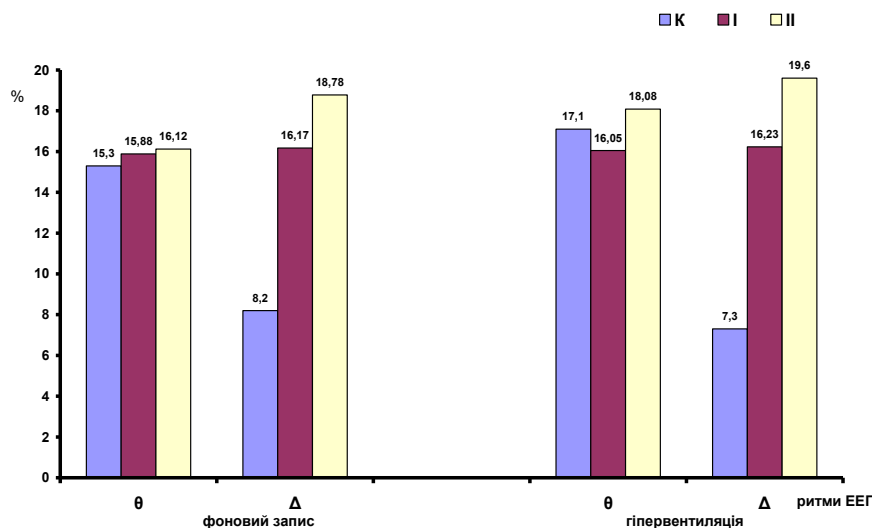


Рис.4.1.5 Відсотковий вміст тета та дельта ритму у пацієнтів груп 1 та 2 з порушеннями нюху та осіб контрольної групи у лобному відведенні

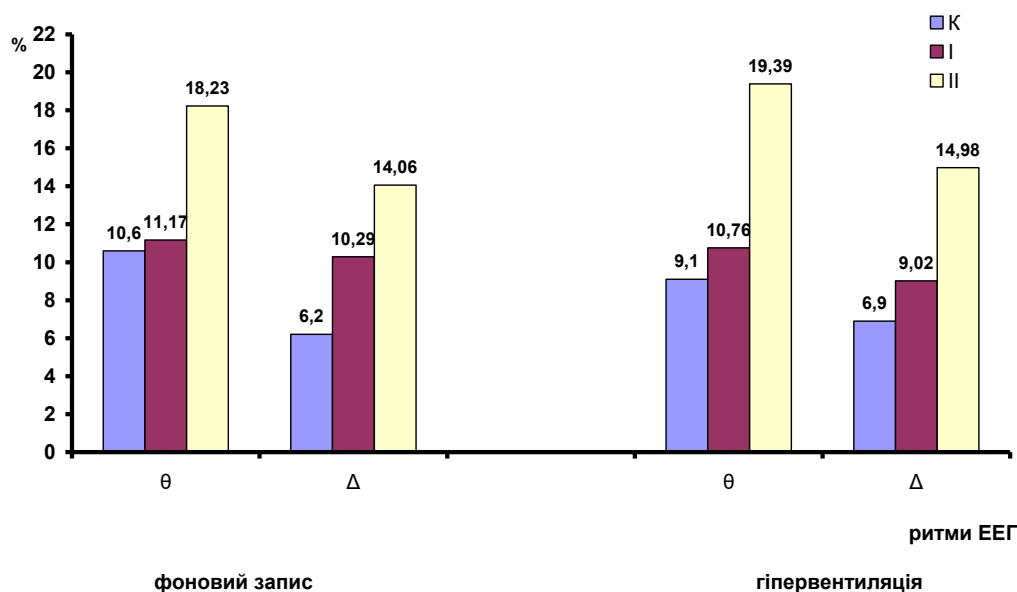


Рис.4.1.6 Відсотковий вміст тета та дельта ритму у пацієнтів груп 1 та 2 з порушеннями нюху та осіб контрольної групи у скроневому відведенні

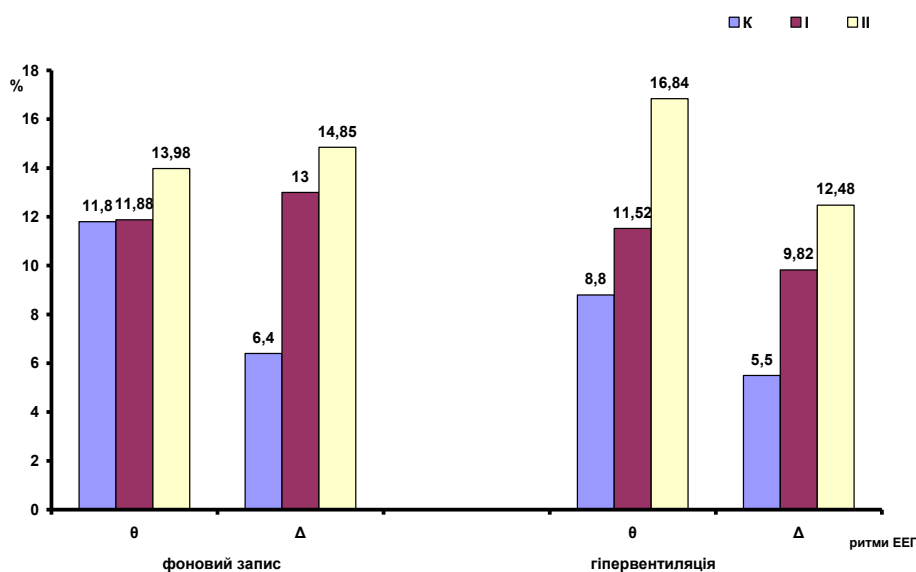


Рис.4.1.7 Відсотковий вміст тета та дельта ритму у пацієнтів груп 1 та 2 з порушеннями нюху та осіб контрольної групи у потиличному відведенні

Отже, згідно отриманих нами даних, кількісні показники відсоткового вмісту основних ритмів EEG в більшості випадків були достовірно ($p < 0,05$) відмінними від показників контрольної групи і свідчать про зміни

біоелектричної активності головного мозку у обстежених пацієнтів як 1, так і, особливо, 2 груп. Переважно ми фіксували у пацієнтів достовірне відносно норми підвищення вмісту бета- та дельта-хвиль та зниження представленості альфа-ритму. Найбільше зростання рівня дельта-активності мало місце у обох досліджуваних групах хворих на COVID-19 з нюховими розладами у скроневому відведенні як при фоновому запису, так і при гіпервентиляції.

Отже у осіб, які перехворіли на COVID-19 та мають нюхові розлади, відбувається перерозподіл основних ритмів ЕЕГ зі збільшенням повільно-хвильової активності та зниженням представленості альфа-ритму. Причому така тенденція більш виражена у пацієнтів 2-ї групи – зі стійкими, вираженими гіпосміями та аносміями.

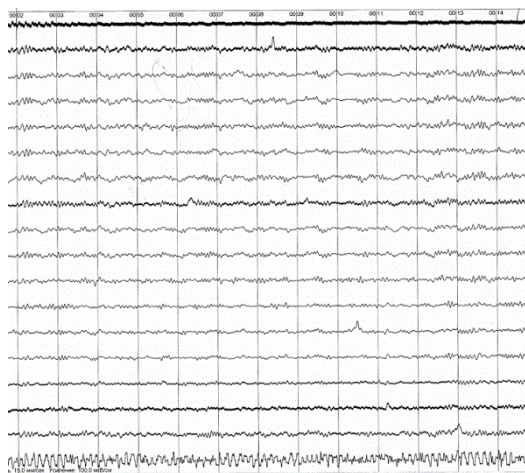
Звертає на себе увагу, що у пацієнтів з порушеннями нюху, особливо у 2 групі, з більш тяжким перебігом, патологічні ознаки на запису ЕЕГ значно посилювалися при гіпервентиляції. Таке явище має під собою підґрунтя, зважаючи на те, що проба гіпервентиляції стимулює активацію дихальних центрів, які, своєю чергою, мають зв'язки з ольфакторним аналізатором. Тому ми окремо проаналізували зміни кількісних показників ЕЕГ при фоновому запису та гіпервентиляції.

4.2. Аналіз співвідношення показників електроенцефалографії у пацієнтів з ольфакторною дисфункцією після COVID-19 під час фоновому запису та гіпервентиляції

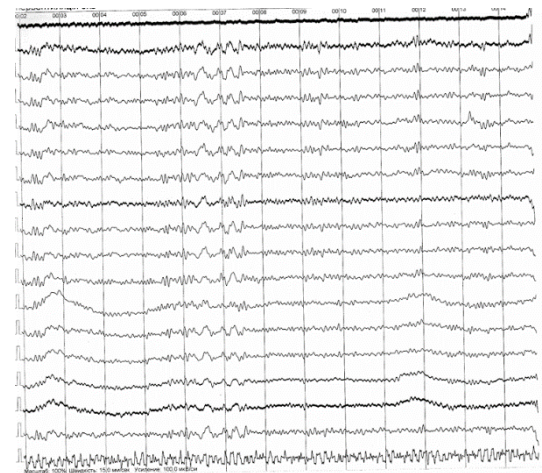
За результатами кількісного аналізу даних ЕЕГ у пацієнтів з ольфакторною дисфункцією після COVID-19 виявлено статистично значущі відхилення від норми, що проявлялося змінами відсоткового вмісту основних ритмів порівняно з групою контролю. Найвиразніший характер ці зміни мали під час проведення проби з гіпервентиляцією. З огляду на це, детально проаналізовано стан біоелектричної активності головного мозку саме за умов зазначеного функціонального навантаження.

Під час якісного аналізу виявлено суттєві відмінності у структурі ЕЕГ-патернів між фоновим записом та пробю з гіпервентиляцією у пацієнтів із постковідною ольфакторною дисфункцією. Ця динаміка не була односпрямованою. Зокрема, у пацієнтів із вихідними іритативними змінами під час фонового запису на тлі гіпервентиляції спостерігалось посилення саме цієї тенденції, що проявлялось збільшенням амплітуди коливань та зростанням представленості гострих хвиль і спайків. Якщо ж базовою ознакою на фоновій ЕЕГ було підвищення повільнохвильової активності, то під час навантажувальної проби відбувалося виражене наростання саме цього типу біоелектричної активності. Наводимо кілька прикладів таких змін картини ЕЕГ при гіпервентиляції відносно фонового запису у пацієнтів з порушеннями нюху та осіб контрольної групи (рис. 4.2.1 та 4.2.2).

На рис 4.2.1. представлено запис ЕЕГ пацієнтки з аносмією, у якої після гіпервентиляції з'явився гіперсинхронний повільнохвильовий сплеск.



А -Фоновий запис

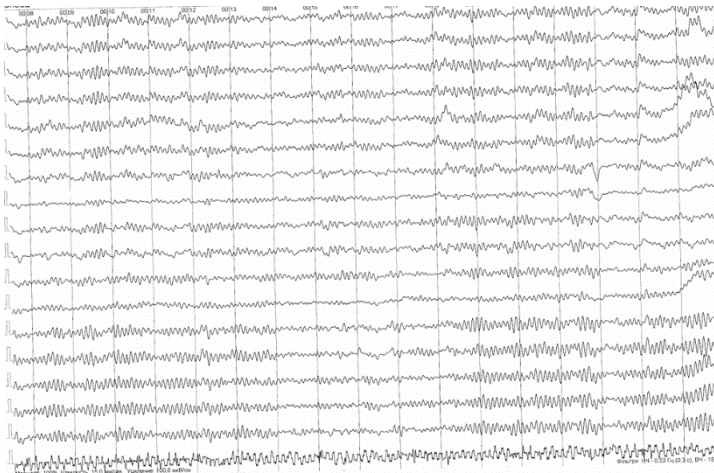


Б -Гіпервентиляція

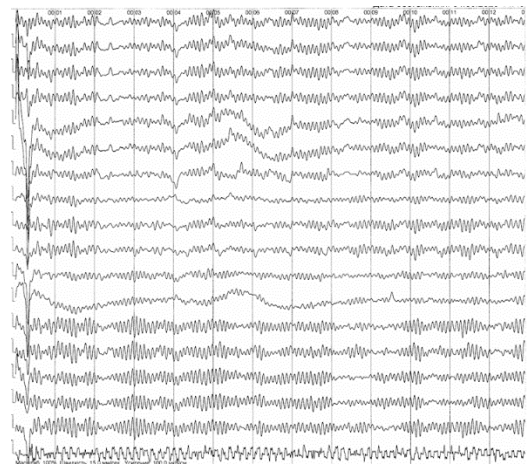
Рис.4.2.1. Електроенцефалограма пацієнтки з аносмією у постковідному періоді. Маніфестація гіперсинхронного повільнохвильового спалаху на тлі проби з гіпервентиляцією.

Варто зазначити, що в осіб контрольної групи не спостерігалось суттєвих змін біоелектричної активності головного мозку у відповідь на трихвилинну гіпервентиляцію. На кривій ЕЕГ особи контрольної групи (рис. 4.2.2) чітко простежується відсутність вираженої динаміки основних ритмів під час

навантажувальної проби. У обстеженого зберігається стабільний, добре організований у веретена домінувальний альфа-ритм.



А - Фоновий запис



Б - Гіпервентиляція

Рис. 4.2.2. Електроенцефалограма особи контрольної групи. Збереження модульованого альфа-ритму та відсутність патологічних змін під час проби з гіпервентиляцією.

Під час дослідження встановлено виражену динаміку кількісних показників ЕЕГ від фонового запису до проби з гіпервентиляцією у пацієнтів з ольфакторною дисфункцією. Для об'єктивізації та верифікації цих змін першочергово виконали порівняльний аналіз аналогічних нейрофізіологічних параметрів у контрольній групі здорових осіб без порушень нюху. Отримані результати наведено в таблиці 4.2.1.

Як свідчать наведені в таблиці результати, показники відсоткового вмісту всіх основних ритмів ЕЕГ в осіб контрольної групи під час фонового запису та на тлі гіпервентиляції статистично значущо не відрізнялися ($p > 0,05$). На рис. 4.2.3–4.2.6 наочно продемонстровано, що значення параметрів біоелектричної активності залишаються стабільними для кожного досліджуваного ритму та у всіх аналізованих відведеннях.

Таблиця 4.2.1

Показники відсоткового вмісту основних ритмів ЕЕГ у різних відведеннях під час фонового запису та гіпервентиляції в осіб контрольної групи

Відведення	Ритм	Період запису ЕЕГ		t/p між показниками
		Фоновий запис	гіпервентиляція	
Лобне	Δ , %	8,2 $\pm$ 1,56	7,3 $\pm$ 1,21	0,41; p>0,05
	θ , %	15,3 $\pm$ 2,08	17,1 $\pm$ 2,03	0,62; p>0,05
	α , %	54,8 $\pm$ 3,52	57,3 $\pm$ 4,31	0,45; p>0,05
	β , %	21,5 $\pm$ 1,99	22,6 $\pm$ 2,03	0,39; p>0,05
Скроневе	Δ , %	6,2 $\pm$ 1,01	6,9 $\pm$ 1,31	0,42; p>0,05
	θ , %	10,6 $\pm$ 1,17	9,1 $\pm$ 1,45	0,81; p>0,05
	α , %	61,9 $\pm$ 3,96	66,3 $\pm$ 3,97	0,78; p>0,05
	β , %	19,8 $\pm$ 2,08	18,9 $\pm$ 2,09	0,31; p>0,05
Потиличне	Δ , %	6,4 $\pm$ 1,05	5,5 $\pm$ 0,96	0,63; p>0,05
	θ , %	11,8 $\pm$ 1,41	8,8 $\pm$ 0,77	1,87; p>0,05
	α , %	63,9 $\pm$ 3,95	67,5 $\pm$ 5,19	0,55; p>0,05
	β , %	15,7 $\pm$ 2,05	16,9 $\pm$ 1,5	0,47; p>0,05

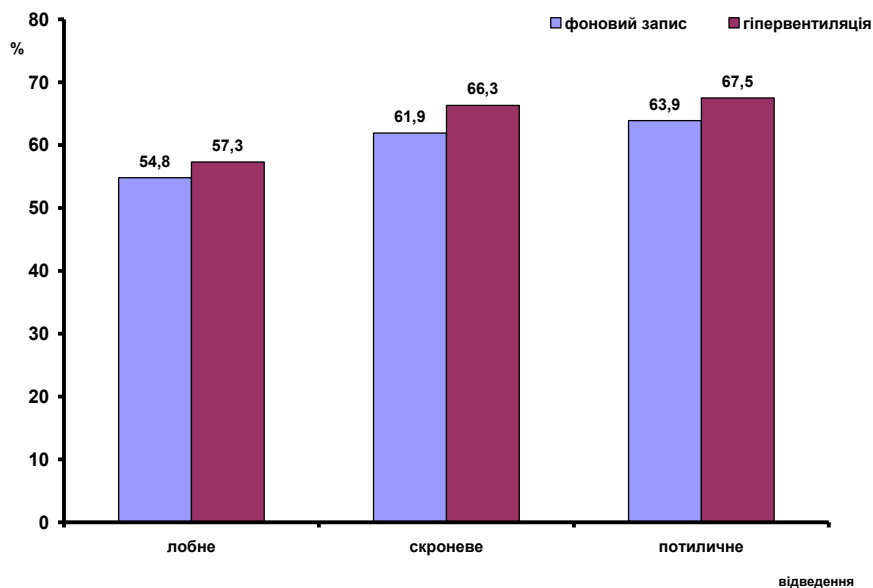


Рис.4.2.3. Показники альфа ритму у контрольній групі у порівнянні фонового запису та гіпервентиляції

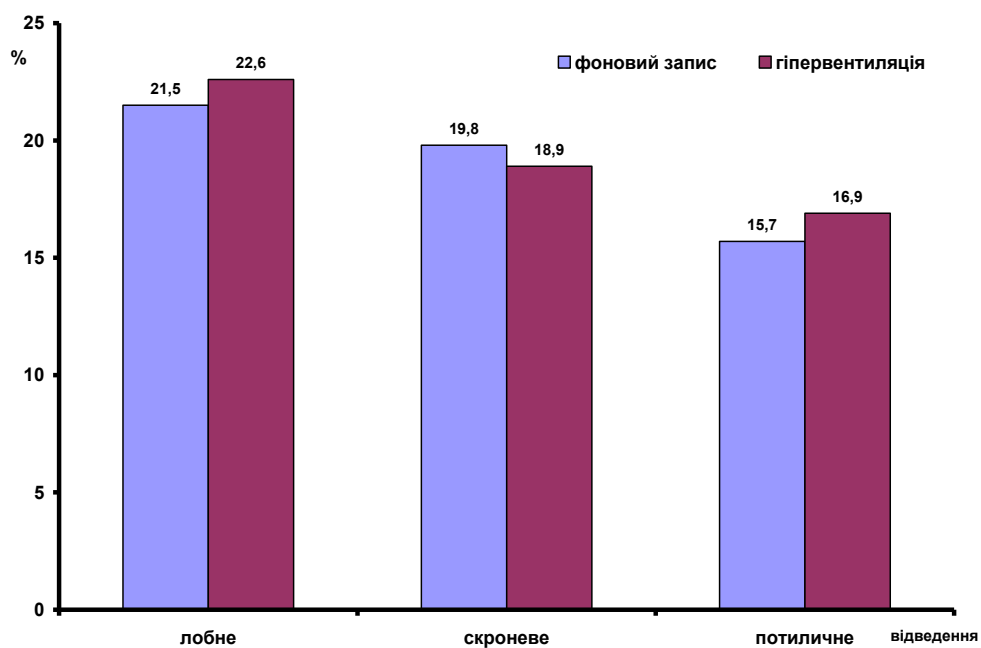


Рис.4.2.4. Показники бета ритму у контрольній групі у порівнянні фонового запису та гіпервентиляції

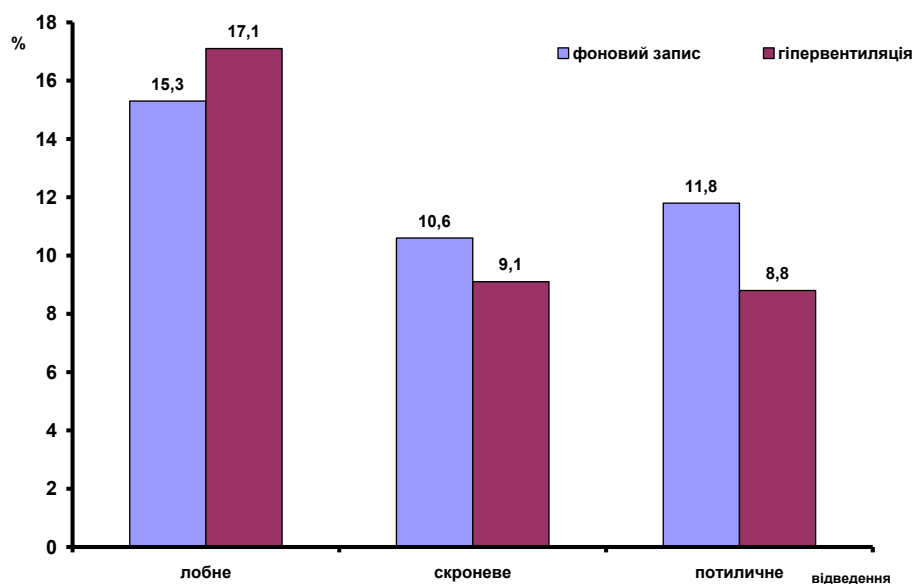


Рис.4.2.5 Показники тета ритму у контрольній групі у порівнянні фонового запису та гіпервентиляції

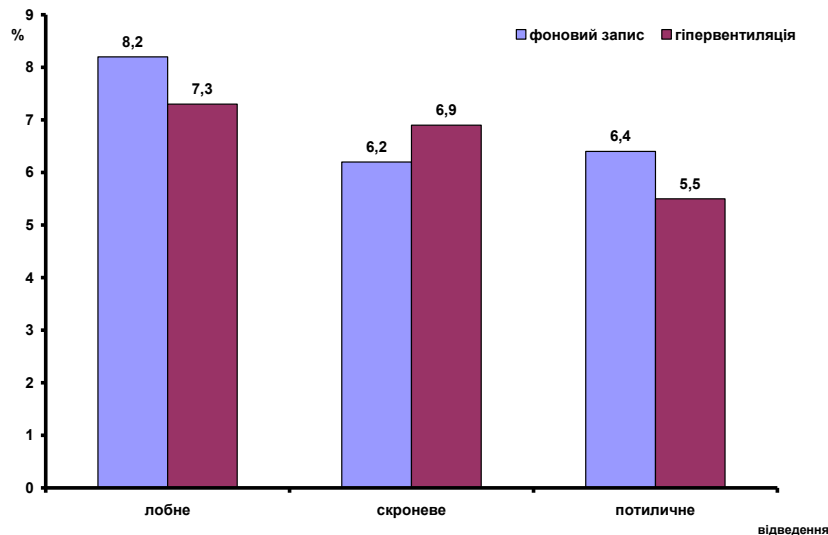


Рис.4.2.6. Показники дельта ритму у контрольній групі у порівнянні фонового запису та гіпервентиляції

На відміну від контрольної групи, у пацієнтів з ольфакторною дисфункцією зафіксовано статистично значущі відмінності показників відсоткового вмісту основних ритмів під час гіпервентиляції порівняно з фоновим записом (табл. 4.2.2, 4.2.3). У таблиці 4.2.2 наведено відсотковий вміст основних ритмів ЕЕГ у пацієнтів першої групи — з легкими розладами нюху.

Таблиця 4.2.2

Показники відсоткового вмісту основних ритмів ЕЕГ у різних відведеннях під час фонового запису та гіпервентиляції у пацієнтів 1-ї групи

Відведення	Досліджуваний ритм	Період запису ЕЕГ		t/p між показниками
		Фоновий запис	гіпервентиляція	
Лобне	Δ , %	16,17±1,68	16,23±1,16	0,03; p>0,05
	θ , %	15,88±0,64	16,05±0,82	0,16; p>0,05
	α , %	41,41±2,22	45,94±1,45	1,71; p>0,05
	β , %	25,05±1,64	22,58±1,56	1,09; p>0,05
Скроневе	Δ , %	10,29±0,55	9,02±0,79	1,32; p>0,05
	θ , %	11,17±0,84	15,76±0,84	3,86; p<0,01
	α , %	46,82±3,17	44,47±2,32	0,6; p>0,05
	β , %	21,00±1,79	22,64±1,48	0,71; p>0,05
Потиличне	Δ , %	13,00±1,86	9,82±0,84	1,56; p>0,05
	θ , %	11,88±0,42	11,52±0,48	0,56; p>0,05
	α , %	50,94±3,24	46,47±2,76	1,05; p>0,05
	β , %	24,70±1,06	23,88±1,06	0,55 p>0,05

Як свідчать наведені в таблиці 4.2.2 результати, у пацієнтів 1-ї групи виявлено статистично значущі відмінності відсоткового вмісту тета-ритму у скроневому відведенні під час проби з гіпервентиляцією порівняно з фоновим записом ($p < 0,01$). Для всіх інших досліджуваних ритмів та локалізацій статистично значущих розбіжностей між двома режимами реєстрації ЕЕГ не зафіксовано ($p > 0,05$). Наочно ці результати представлено на рис. 4.2.7.

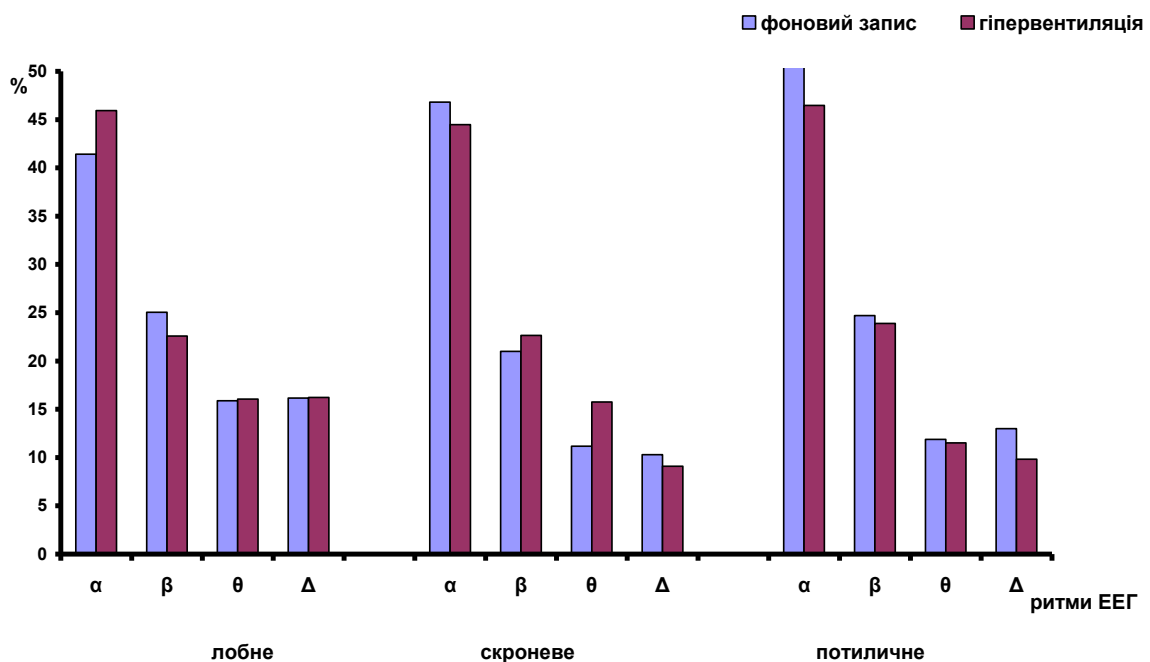


Рис. 4.2.7 Співвідношення ритмів ЕЕГ при фоновому запису та гіпервентиляції у пацієнтів з легкими розладами нюху (1 група)

Інакша картина спостерігається при аналізі даних ЕЕГ у 2 групі пацієнтів з розладами нюху після COVID-19. У цій групі хворих з тяжкими порушеннями нюху виявлена достовірна відмінність у показниках ЕЕГ при фоновому запису і гіпервентиляції у скроневому відведенні (таблиця 4.2.3). Це стосується дельта, тета та бета ритмів.

Таблиця 4.2.3

Показники відсоткового вмісту основних ритмів ЕЕГ у різних відведеннях під час фонового запису та гіпервентиляції у пацієнтів 2-ї групи

Відведення	Ритм	Період запису ЕЕГ		t/p між показниками
		фоновий запис	гіпервентиляція	
Лобне	Δ , %	$18,78 \pm 2,10^{**}$	$19,60 \pm 2,27^{**}$	0,27; $p > 0,05$
	θ , %	$16,12 \pm 1,14$	$18,08 \pm 0,97$	1,31; $p > 0,05$
	α , %	$32,90 \pm 2,16^{**}$	$32,55 \pm 2,13^{**}$	0,12; $p > 0,05$
	β , %	$29,85 \pm 2,09^*$	$35,32 \pm 2,16^{**}$	1,82; $p > 0,05$
Скроневе	Δ , %	$13,06 \pm 1,38^{**}$	$17,98 \pm 1,44^*$	2,47; $p < 0,05$
	θ , %	$16,23 \pm 1,44^{**}$	$21,39 \pm 1,15^{**}$	2,8; $p < 0,01$
	α , %	$35,66 \pm 2,54^{**}$	$35,34 \pm 2,18^{**}$	0,1; $p > 0,05$
	β , %	$27,64 \pm 2,52^*$	$34,21 \pm 1,53^{**}$	2,23; $p < 0,05$
Потиличне	Δ , %	$14,85 \pm 1,19^{**}$	$12,48 \pm 1,03^{**}$	1,51; $p > 0,05$
	θ , %	$13,98 \pm 1,02$	$16,84 \pm 1,24^{**}$	1,78; $p > 0,05$
	α , %	$45,61 \pm 3,05^*$	$44,53 \pm 3,05^*$	0,25; $p > 0,05$
	β , %	$29,49 \pm 2,11^{**}$	$31,91 \pm 2,11^{**}$	0,81; $p > 0,05$

Більш наочно ці дані представлені на рис. 4.2.8

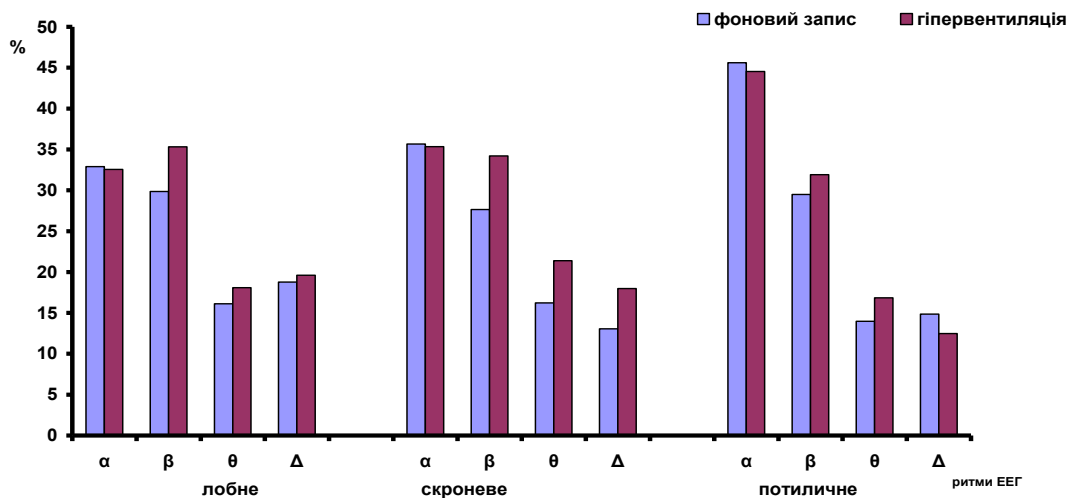


Рис. 4.2.8 Динаміка відсоткового вмісту ритмів ЕЕГ під час фонового запису та гіпервентиляції у пацієнтів другої групи (зі стійкими розладами нюху)

Особливо виражена динаміка в цій групі обстежених полягала в зростанні відсоткового вмісту тета- та бета-ритмів у скроневому відведенні. Отже, у пацієнтів з ольфакторною дисфункцією після COVID-19 під час проби з

гіпервентиляцією відбувається перерозподіл часток основних ритмів ЕЕГ порівняно з фоновим записом. Цей процес найбільш чітко простежується у скроневих ділянках, де виявлені зміни є статистично значущими. При цьому за наявності стійкіших розладів нюху на тлі навантажувальної проби спостерігається істотніше наростання питомої ваги дельта-, тета- та бета-хвиль у скроновому відведенні відносно вихідних значень.

4.3. Методика спеціалізованої електроенцефалографії у пацієнтів з розладами нюху

Для оцінювання стану нюхової чутливості застосовували тестування за допомогою доступних стандартизованих одорантів із різними фізико-хімічними властивостями, придбаних у роздрібній торговельній мережі. Запропонований спосіб пред'явлення речовин дає змогу оцінити стан ольфакторної функції без залучення коштовних промислових ольфактометричних наборів. Оскільки в дослідженні не передбачалося прецизійне визначення ступеня гіпосмії, використовували розроблену методику пред'явлення стандартизованих одорантів у поєднанні з суб'єктивною оцінкою пацієнтів під час збору скарг, анамнезу та анкетування. Застосування речовин фіксованої концентрації дає змогу оцінити ступінь ольфакторних порушень шляхом регулювання відстані від ємності до ніздрів пацієнта. У цьому дослідженні ємності з одорантами без маркування послідовно розташовували на однаковій відстані — 2–3 см від ніздрів обстежуваного, після чого йому пропонували ідентифікувати запах. Для верифікації центрального компонента ольфакторної дисфункції розроблено оригінальну методику нейрофізіологічного обстеження за допомогою комп'ютерної електроенцефалографії (ЕЕГ).

Пацієнту виконується стандартна ЕЕГ в фоновому режимі та з функціональним навантаженнями. Електроди накладаються за схемою «10-20», як і при звичайному дослідженні ЕЕГ (рис. 4.3.1).



Рис. 4.3.1. Накладання електродів для модифікованого дослідження ЕЕГ

Після цього виконували тривалий фоновий запис ЕЕГ із синхронним пред'явленням специфічних ольфакторних стимулів. Застосовували речовини з різними фізико-хімічними властивостями, а саме: одоранти з переважно нюховим, тригемінальним або змішаним типом дії. Використовувані стандартизовані одоранти суб'єктивно належали до трьох категорій: приємні, леткі та подразнювальні (рис. 2). Такий алгоритм забезпечує комбінований вплив на ольфакторну та тригемінальну рецепторні системи в різному поєднанні.



Рис. 4.3.2 Піднесення до носу пацієнта стандартизованого немаркованого одоранту для стимуляції

Пред'явлення ольфакторних стимулів здійснювали шляхом піднесення немаркованої ємності об'ємом 10 мл до ніздрів пацієнта на відстань приблизно 2 см протягом 10 секунд. Цю тривалість обрано для досягнення достатнього рівня активації рецепторного апарату з огляду на інертність і повільну реактивність нюхового аналізатора. Наступні 30 секунд реєстрували ЕЕГ для фіксації динаміки біоелектричної активності головного мозку. Під час дослідження пацієнт перебував у розслабленому стані у спеціальному кріслі для електрофізіологічних обстежень із заплющеними очима. Перед пред'явленням кожного стимулу дослідник словесно інформував обстежуваного: «Запах 1», «Запах 2» тощо. Такий підхід стимулював свідому когнітивну діяльність, спрямовану на ідентифікацію одоранта, що забезпечувало активацію кіркових відділів головного мозку (рис. 4.3.3).

Дана методика реєстрації ЕЕГ з пред'явленням спеціальних стандартизованих ольфакторних стимулів та алгоритм оцінки отриманих даних розроблені за ідеєю та під керівництвом професора Т.А.Шидловської



Рис. 4.3.3. Надання ольфакторних стимулів для подальшого вивчення реактивності біоелектричної активності головного мозку

Після завершення процедури обстежуваній повідомляв, чи ідентифікував він пред'явлені ольфакторні стимули, та описував особливості їх суб'єктивного сприйняття (як інтенсивний, слабкий, відчуття лише руху повітря або подразнення слизової оболонки порожнини носа тощо).

Під час тестування застосовували такі стандартизовані одоранти:

Ванілін (ванільна есенція) – речовина з переважно ольфакторною дією, що суб'єктивно сприймається пацієнтами як приємний запах.

Ментол (ефірна олія м'яти перцевої) – речовина з вираженою леткістю та змішаним (ольфакто-тригемінальним) типом дії.

Яблучний оцет – речовина з переважно тригемінальним (подразнювальним) типом дії та суб'єктивно низькими органолептичними властивостями.

Клініко-діагностичне значення мають зміни біоелектричної активності головного мозку відносно вихідного рівня після пред'явлення ольфакторних стимулів, насамперед у скроневих відведеннях. Зареєстровані електроенцефалограми підлягають якісному та кількісному аналізу. Під час кількісного оцінювання інформативним критерієм є перерозподіл часток основних ритмів під час проби з гіпервентиляцією порівняно з фоновим записом, зокрема зростання питомої ваги повільнохвильової та бета-активності з найбільшою вираженістю у скроневих ділянках.

Протокол дослідження передбачає аналіз відсоткового вмісту основних ритмів ЕЕГ та амплітуди альфа-ритму. Особливу увагу приділяють оцінюванню повільнохвильової активності в дельта- та тета-діапазонах, оскільки поява цих хвиль відображає функціональний стан глибоких структур головного мозку. Будучи філогенетично давнім дистантним аналізатором, ольфакторна сенсорна система функціонує за безпосередньої участі підкіркових центрів, лімбічної системи та гіпокампа. Водночас інформативним критерієм є приріст бета-активності, що відображає процеси активації кіркових відділів під час свідомого розпізнавання (ідентифікації) одорантів (рис. 4.3.4.)

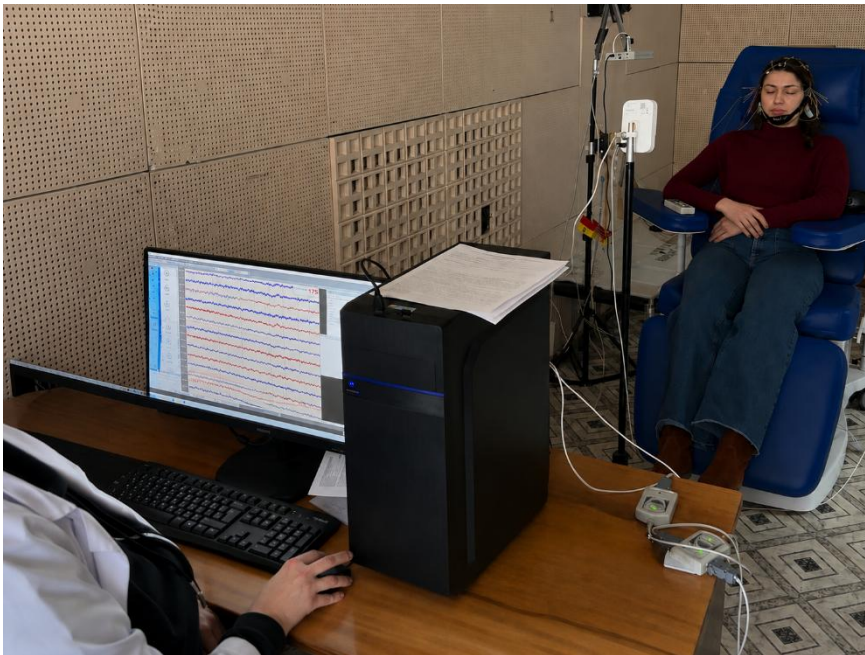


Рис. 4.3.4. Реєстрація запису ЕЕГ у пацієнтки з розладами нюхової функції.

Актуальним завданням залишається стандартизація ольфакторних стимулів як для суб'єктивного оцінювання сприйняття пацієнтом, так і для проведення інструментальних досліджень. Сучасний ринок пропонує комерційні набори запахів із різними фізико-хімічними характеристиками та концентраціями пахучої речовини. Проте такі набори не є широко доступними через обмежену дистрибуцію постачальниками медичного обладнання внаслідок низького ринкового попиту. Крім того, тривалі терміни закордонних поставок та висока вартість промислових тест-систем суттєво обмежують їх впровадження у рутинну клінічну практику.

Особливо критичною є проблема стандартизації пристроїв для подачі та дозування ольфакторних стимулів під час проведення електрофізіологічних досліджень. Зазначені пристрої (ольфактометри) є найбільш високовартісними компонентами складних діагностичних комплексів, призначених для об'єктивного оцінювання стану нюхового аналізатора. З іншого боку, набори тестових одорантів потребують адаптації, оскільки сприйняття запахів має суттєві етнокультурні, географічні та кліматичні відмінності. Нюхова функція є філогенетично давньою системою, що функціонує за безпосередньої участі

лімбіко-ретикулярного комплексу та інших глибоких структур головного мозку із залученням емоційної сфери та механізмів когнітивного розпізнавання. З огляду на це, ольфакторне сприйняття характеризується вираженою індивідуальною варіабельністю, яка значною мірою зумовлена специфікою ольфакторної пам'яті кожної особи.

З огляду на це, виникає об'єктивна потреба в розробці альтернативного підходу, який був би економічно доступним, враховував соціокультурні особливості регіону та забезпечував індивідуалізацію діагностичного процесу. Запропонований спосіб передбачає застосування стандартизованих одорантів, які є загальнодоступними в межах певної країни, широко розповсюдженими та легко ідентифікованими більшістю населення. При цьому методологічно обґрунтованим є залучення речовин із різних категорій за типом їхньої рецепторної дії та суб'єктивного сприйняття: приємних, летких, подразнювальних та неприємних запахів.

Застосування летких та подразнювальних речовин, крім іншого, має важливе диференційно-діагностичне значення. Вони дають змогу верифікувати, чи сприймає пацієнт із гіпосмією сам факт впливу на рецепторний апарат. Оскільки в цьому разі до ольфакторної стимуляції додається тригемінальний компонент, ретельний підбір одорантів має здійснюватися з урахуванням специфічних характеристик і спрямованості дії подразника. Для адекватного клінічного оцінювання стану ольфакторної функції достатньо послідовного пред'явлення 3–5 різних речовин, які належать до основних категорій одорантів, релевантних для певної етнокультурної групи.

Питання доцільності застосування одорантів різних концентрацій для оцінювання ольфакторної функції залишається дискусійним. Оскільки вихідний поріг чутливості нюхового аналізатора є суттєво індивідуалізованим і варіює в межах фізіологічної норми, пред'явлення речовин із різною концентрацією пахучого компонента зрештою базується на суб'єктивному сприйнятті пацієнта щодо інтенсивності запаху. Натомість використання летких і подразнювальних одорантів під час тестування має важливе диференційно-діагностичне значення.

Поєднання ольфакторної та тригемінальної стимуляції дає змогу чітко розмежувати рецепторний (периферичний) та центральний рівні ураження нюхового аналізатора, що є ключовим для верифікації генезу постковідних розладів.

У комплексному лікуванні гіпосмії важливу роль відіграє ольфакторний тренінг (нюхова гімнастика). Методологічно обґрунтованим є застосування індивідуально підібраних одорантів замість уніфікованих промислових тест-систем. Запропоновано протокол, за якого пацієнти на тлі стандартної медикаментозної терапії щодня кілька разів виконують тренування з використанням тих запахів, які вони чітко пам'ятають у доінфекційному анамнезі та які мають для них суб'єктивно виражене емоційне забарвлення. Під час експозиції пацієнтів заохочують до усвідомленого уявного відтворення образу одоранта. Фармакотерапію призначають із урахуванням вихідних індивідуальних параметрів ЕЕГ, що дає змогу таргетно стимулювати активацію відповідних мозкових центрів і лімбічних структур головного мозку.

За наявності прогностично сприятливих ознак, а саме маніфестації реактивності біоелектричної активності головного мозку у відповідь на ольфакторну стимуляцію, ефективним методом відновлення нюхової чутливості є ольфакторний тренінг. Під час його проведення методологічно доцільно застосовувати мультисенсорний підхід із залученням інших рецепторних систем (зокрема, візуальної репрезентації образу, що відповідає пред'явленому одоранту), інтегрувати емоційний компонент сприйняття за допомогою добре відомих пацієнту філогенетично значущих запахів, а також підтримувати функціональний стан ЦНС відповідною таргетною фармакотерапією. Результати застосування запропонованого комплексного підходу продемонстрували високу клінічну ефективність у відновленні ольфакторної функції.

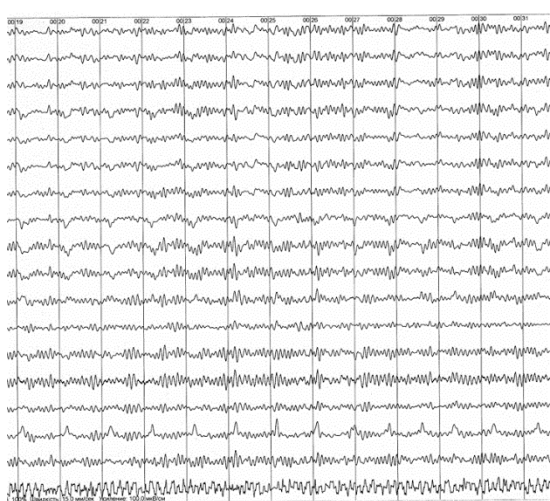
Застосування ольфакторного тренінгу з індивідуально підібраними одорантами в комплексі з фармакотерапією, спрямованою на нормалізацію функціонального стану ЦНС (із урахуванням вихідних параметрів ЕЕГ), дає

змогу статистично значущо підвищити ефективність лікування стійких порушень нюху, що виникли внаслідок перенесеного COVID-19.

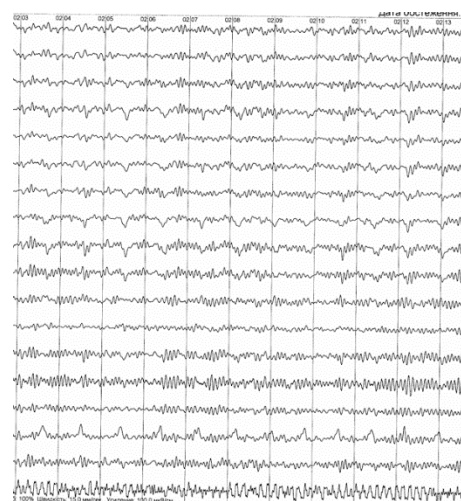
4.4. Відсотковий вміст основних ритмів електроенцефалографії за умов пред'явлення ольфакторних стимулів у пацієнтів з ольфакторною дисфункцією після COVID-19

Проведено спеціалізоване дослідження біоелектричної активності головного мозку у пацієнтів з ольфакторною дисфункцією після COVID-19 із застосуванням розробленої методики реєстрації ЕЕГ та пред'явленням стандартизованих одорантів як тест-стимулів. Для цього етапу моніторингу відібрано групу осіб зі стійкою аносмією та вираженою гіпосмією (детальний опис протоколу наведено в підрозділі 4.3). Насамперед вивчено динаміку ЕЕГ-патернів за якісними показниками. Результати аналізу електроенцефалограм засвідчили, що у частини пацієнтів з аносмією реакція на пред'явлені стимули була практично відсутня. Водночас у решти обстежених фіксували виражену реактивність у відповідь на одоранти № 2 (ментол) та № 3 (яблучний оцет), які, крім ольфакторного, чинять також тригемінальний вплив на рецепторний апарат.

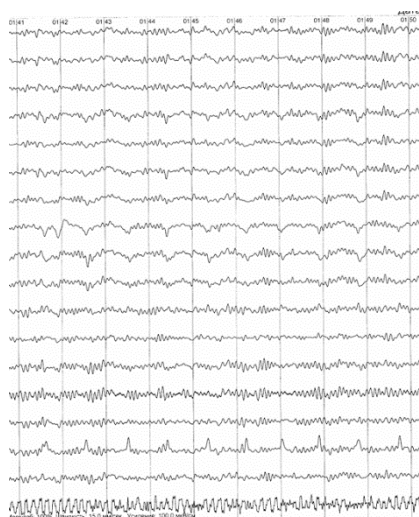
Наводимо запис ЕЕГ за спеціальною методикою у особи контрольної групи (рис. 4.4.1).



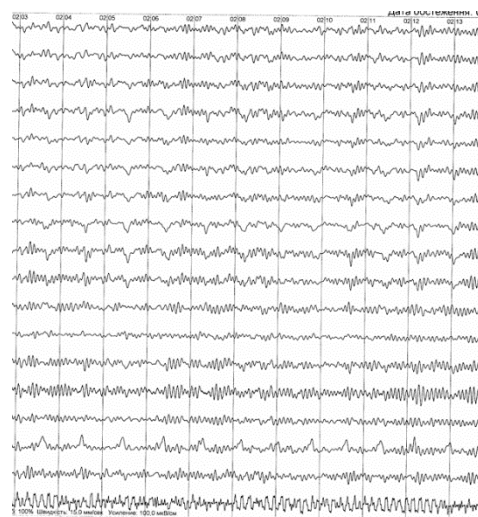
а фоновий запис



б запах 1



в запах 2

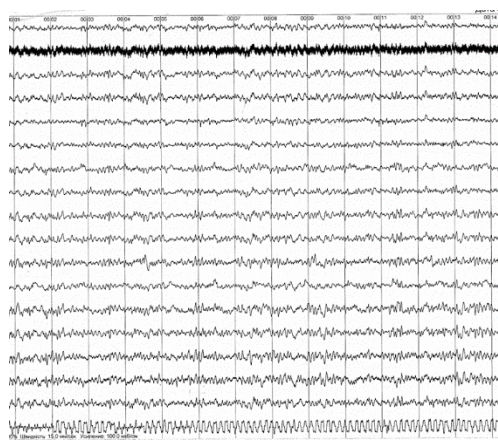


г запах 3

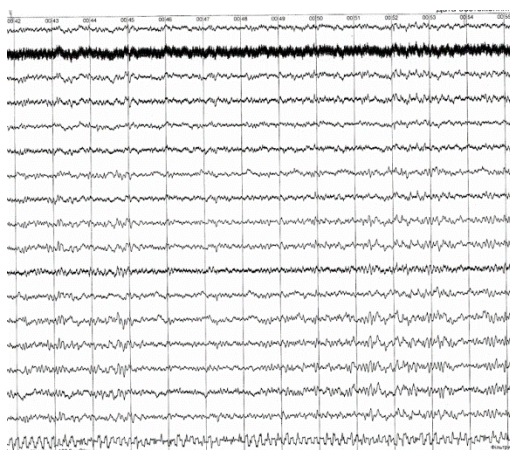
Рис.4.4.1 Запис ЕЕГ особи контрольної групи за спеціальною методикою.

На рис. 4.4.1 послідовно представлено ЕЕГ-патерни під час фоновому запису та після пред'явлення одорантів із різними фізико-хімічними властивостями. У обстеженого реєструється помірне наростання повільнохвильової активності у скроневих відведеннях на тлі незначного зниження амплітуди альфа-ритму.

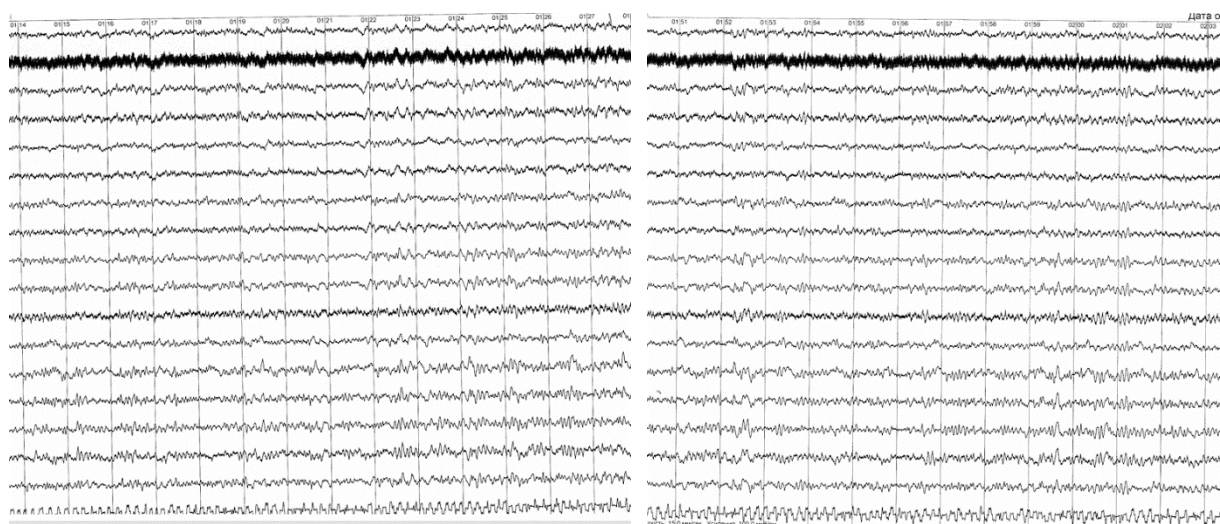
На рис. 4.4.2 наведено електроенцефалограму пацієнта з вираженою гіпосмією. Дезорганізація біоелектричної активності головного мозку в цього обстеженого спостерігається вже під час фоновому запису, а у відповідь на пред'явлення одоранта № 2 (ментолу) зафіксовано реакцію у вигляді посилення повільнохвильової активності.



А фоновий запис



Б – запах 1



В – запах 2

Г – запах 3

Рис.4.4.2 ЕЕГ пацієнта з гіпосмією, обстеженого за спеціальною методикою

На наступному етапі проаналізовано кількісні нейрофізіологічні показники, зокрема відсотковий вміст основних ритмів ЕЕГ та динаміку їхніх змін у групах порівняно з вихідним фоновим рівнем. Ці результати наведено в таблицях 4.4.1–4.4.3, де відображено відсотковий вміст основних ритмів у лобовому, скроневому та потиличному відведеннях відповідно.

Як свідчать дані таблиці 4.4.1, у лобовому відведенні під час пред'явлення ольфакторних стимулів в осіб контрольної групи спостерігається наростання дельта- та тета-активності у відповідь на одорант № 3 (яблучний оцет), який чинить подразнювальний ефект. Натомість у пацієнтів з ольфакторною дисфункцією зафіксовано посилення дельта-ритму за всіх типів стимуляції, а також зростання питомої ваги бета-активності під час пред'явлення одоранта № 3.

Більш наочно ці дані представлено на рис. 4.4.3 та 4.4.4.

Таблиця 4.4.1

Показники відсоткового вмісту основних ритмів ЕЕГ у лобовому відведенні в пацієнтів з ольфакторною дисфункцією та осіб контрольної групи під час пред'явлення специфічних стимулів

Етапи дослідження (проби)	Досліджувана група	Дельта-ритм (Δ), %	Тета-ритм (Θ), %	Альфа-ритм (α), %	Бета-ритм (β), %
Фоновий запис (вихідний)	Контрольна (n=15)	8,21 $\pm$ 0,92	15,24 $\pm$ 1,45	54,39 $\pm$ 2,91	21,60 $\pm$ 1,94
	Основна (n=23)	8,94 $\pm$ 0,98	16,34 $\pm$ 1,71	48,20 $\pm$ 3,28	26,31 $\pm$ 1,18
Одорант № 1 (ваніль)	Контрольна (n=15)	10,53 $\pm$ 1,15	15,96 $\pm$ 1,68	52,39 $\pm$ 2,64	24,30 $\pm$ 2,64
	Основна (n=23)	12,37 $\pm$ 1,04¹	16,89 $\pm$ 1,84	50,56 $\pm$ 2,18	26,19 $\pm$ 2,45
Одорант № 2 (ментол)	Контрольна (n=15)	11,21 $\pm$ 1,21	16,02 $\pm$ 1,36	51,69 $\pm$ 2,61	24,06 $\pm$ 2,37
	Основна (n=23)	13,67 $\pm$ 1,59¹	16,35 $\pm$ 1,86	50,21 $\pm$ 2,69	25,36 $\pm$ 1,98
Одорант № 3 (яблучний оцет)	Контрольна (n=15)	12,32 $\pm$ 1,22¹	17,31 $\pm$ 1,52¹	50,03 $\pm$ 3,21	23,12 $\pm$ 1,17
	Основна (n=23)	16,72 $\pm$ 1,29²	17,92 $\pm$ 1,62	49,61 $\pm$ 2,33	22,43 $\pm$ 1,09¹

Примітки щодо статистичної значущості відмінностей (за критерієм Стьюдента):

¹ — відмінності показників порівняно з відповідним фоновим записом групи є статистично значущими на рівні $p < 0,05$;

² — відмінності показників порівняно з відповідним фоновим записом групи є статистично значущими на рівні $p < 0,01$.

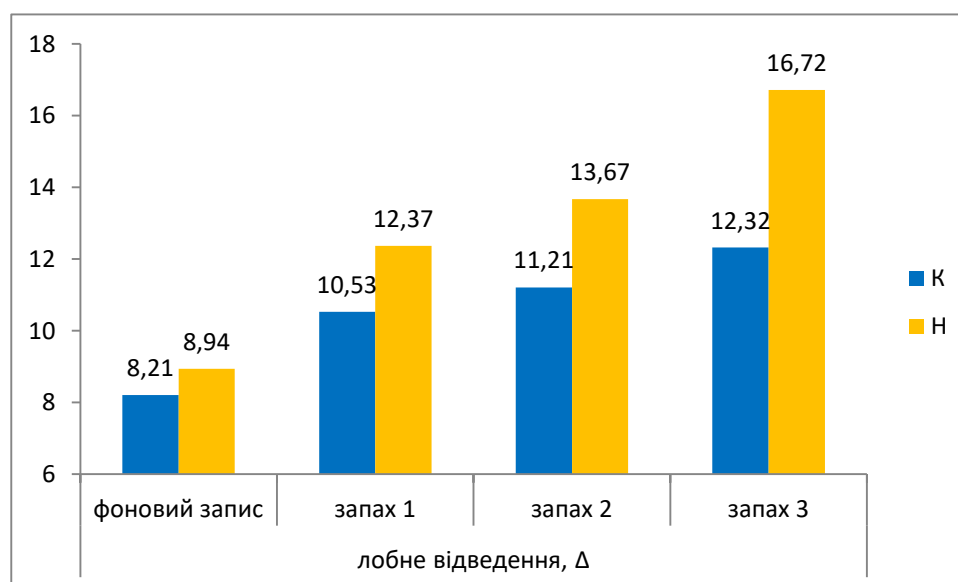


Рис. 4.4.3 Зміна відсоткового вмісту дельта ритму у відповідь на ольфакторні стимули у лобному відведенні

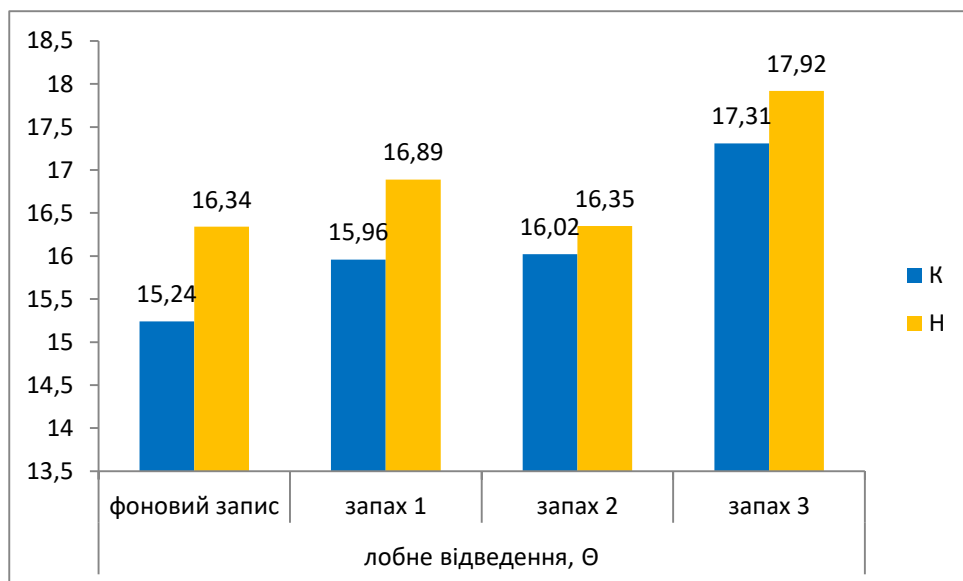


Рис.4.4.4 Зміна відсоткового вмісту тета ритму у відповідь на ольфакторні стимули у лобному відведенні

У скроневому відведенні (табл. 4.4.2) в осіб контрольної групи зафіксовано статистично значуще наростання тета-активності у відповідь на пред'явлення всіх ольфакторних стимулів, що відображає процеси успішної когнітивної ідентифікації одорантів. Натомість у пацієнтів з ольфакторною дисфункцією відбувалося посилення дельта-ритму лише під час тестування з використанням одорантів № 2 (ментолу) та № 3 (яблучного оцту).

Більш наочно ці дані представлено на рис. 4.4.5 та 4.4.6

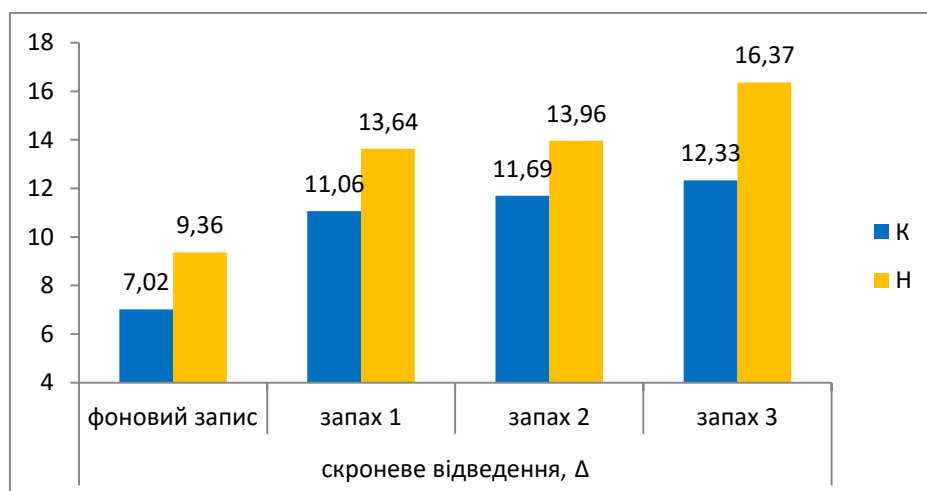


Рис.4.4.5 Зміна відсоткового вмісту дельта ритму у відповідь на ольфакторні стимули у скроневому відведенні

Таблиця 4.4.2

Показники відсоткового вмісту основних ритмів ЕЕГ у скроневому відведенні в пацієнтів з ольфакторною дисфункцією та осіб контрольної групи під час пред'явлення специфічних стимулів

Етапи дослідження (проби)	Досліджувана група	Дельта-ритм (Δ), %	Тета-ритм (Θ), %	Альфа-ритм (α), %	Бета-ритм (β), %
Фоновий запис (вихідний)	Контрольна (n=15)	7,02 $\pm$ 0,81	11,12 $\pm$ 1,35	49,32 $\pm$ 3,12	21,78 $\pm$ 2,06
	Основна (n=23)	9,36 $\pm$ 1,05	15,51 $\pm$ 1,28	53,25 $\pm$ 3,24	24,31 $\pm$ 2,51
Одорант № 1 (ваніль)	Контрольна (n=15)	11,06 $\pm$ 1,19 ¹	16,32 $\pm$ 1,58 ¹	49,98 $\pm$ 2,93	23,92 $\pm$ 2,16
	Основна (n=23)	11,94 $\pm$ 1,38	18,06 $\pm$ 2,06	52,36 $\pm$ 3,69	26,09 $\pm$ 2,61
Одорант № 2 (ментол)	Контрольна (n=15)	11,69 $\pm$ 1,42 ¹	16,85 $\pm$ 1,73 ¹	48,51 $\pm$ 2,62	24,03 $\pm$ 1,69
	Основна (n=23)	13,96 $\pm$ 1,27 ¹	17,69 $\pm$ 1,68	52,06 $\pm$ 3,75	26,49 $\pm$ 2,37
Одорант № 3 (яблучний оцет)	Контрольна (n=15)	12,33 $\pm$ 0,98 ²	17,39 $\pm$ 1,62 ²	50,36 $\pm$ 2,88	25,34 $\pm$ 2,09
	Основна (n=23)	16,37 $\pm$ 1,39 ²	17,98 $\pm$ 1,35	52,95 $\pm$ 3,63	26,94 $\pm$ 2,31

Примітки щодо статистичної значущості відмінностей (за критерієм Стьюдента):

¹ — відмінності показників порівняно з відповідним фоновим записом групи є статистично значущими на рівні $p < 0,05$;

² — відмінності показників порівняно з відповідним фоновим записом групи є статистично значущими на рівні $p < 0,01$.

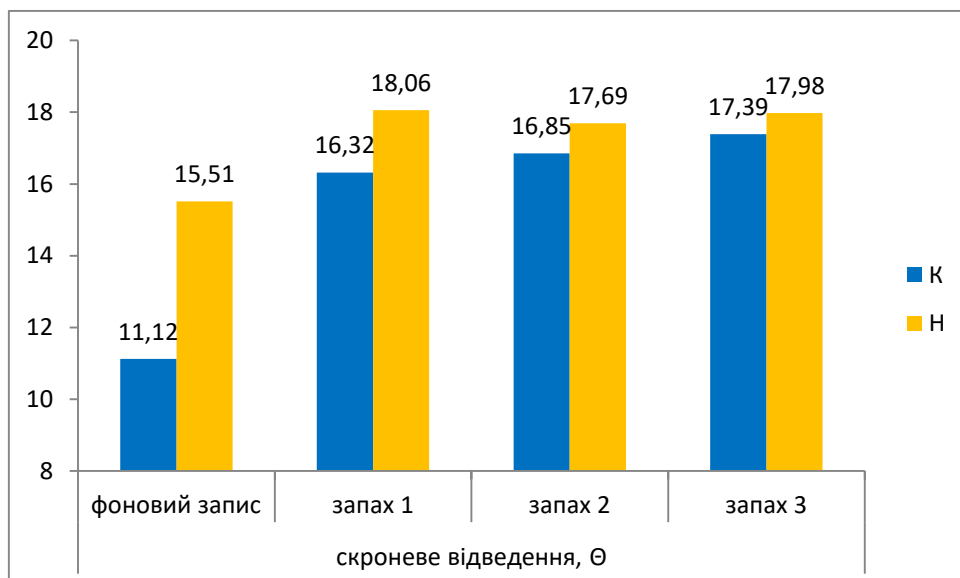


Рис. 4.4.6. Зміна відсоткового вмісту тета ритму у відповідь на ольфакторні стимули у скроневому відведенні.

У потиличному відведенні (табл. 4.4.3) в осіб контрольної групи зафіксовано статистично значуще наростання дельта-активності у відповідь на пред'явлення всіх ольфакторних стимулів ($p < 0,05$), тоді як виражене збільшення питомої ваги тета-ритму спостерігалось лише під час застосування одоранта № 3 (яблучного оцту). Натомість у пацієнтів з ольфакторною дисфункцією відбувалося стабільне посилення дельта-ритму на всі типи стимуляції ($p < 0,05$). Проте, на відміну від контролю, у потиличних ділянках осіб основної групи виявлено статистично значуще зростання високочастотної бета-активності у відповідь на пред'явлення одоранта № 2 (ментолу) ($t = 2,38$; $p < 0,05$), тоді як під час дії одоранта № 3 (яблучного оцту) аналогічних значущих змін цього ритму зафіксовано не було.

Таблиця 4.4.3

Показники відсоткового вмісту основних ритмів ЕЕГ у потиличному відведенні в пацієнтів з ольфакторною дисфункцією та осіб контрольної групи під час пред'явлення специфічних стимулів

Етапи дослідження (проби)	Досліджувана група	Дельта-ритм (Δ), %	Тета-ритм (Θ), %	Альфа-ритм (α), %	Бета-ритм (β), %
Фоновий запис (вихідний)	Контрольна (n=15)	7,59 $\pm$ 0,83	11,34 $\pm$ 1,15	58,26 $\pm$ 3,64	18,21 $\pm$ 1,96
	Основна (n=23)	9,35 $\pm$ 1,02	15,62 $\pm$ 1,37	54,00 $\pm$ 2,96	19,32 $\pm$ 2,08
Одорант № 1 (ваніль)	Контрольна (n=15)	10,71 $\pm$ 1,08 ¹	13,62 $\pm$ 1,12	56,31 $\pm$ 3,74	21,56 $\pm$ 2,01
	Основна (n=23)	13,95 $\pm$ 1,23 ¹	14,87 $\pm$ 1,52	52,73 $\pm$ 3,12	24,18 $\pm$ 1,92
Одорант № 2 (ментол)	Контрольна (n=15)	11,24 $\pm$ 1,62 ¹	14,23 $\pm$ 1,52	55,37 $\pm$ 3,69	22,36 $\pm$ 1,41
	Основна (n=23)	14,61 $\pm$ 1,82 ¹	15,29 $\pm$ 1,68	52,03 $\pm$ 3,24	24,86 $\pm$ 1,04 ¹
Одорант № 3 (яблучний оцет)	Контрольна (n=15)	12,09 $\pm$ 1,33 ¹	14,96 $\pm$ 1,02 ¹	52,39 $\pm$ 3,06	23,48 $\pm$ 1,96
	Основна (n=23)	15,06 $\pm$ 1,81 ¹	15,69 $\pm$ 1,67	50,31 $\pm$ 2,69	24,56 $\pm$ 2,09

Примітки щодо статистичної значущості відмінностей (за критерієм Стьюдента):

¹ — відмінності показників порівняно з відповідним фоновим записом групи є статистично значущими на рівні $p < 0,05$.

Більш наочно ці дані представлено на рис. 4.4.7, 4.4.8 та 4.4.9

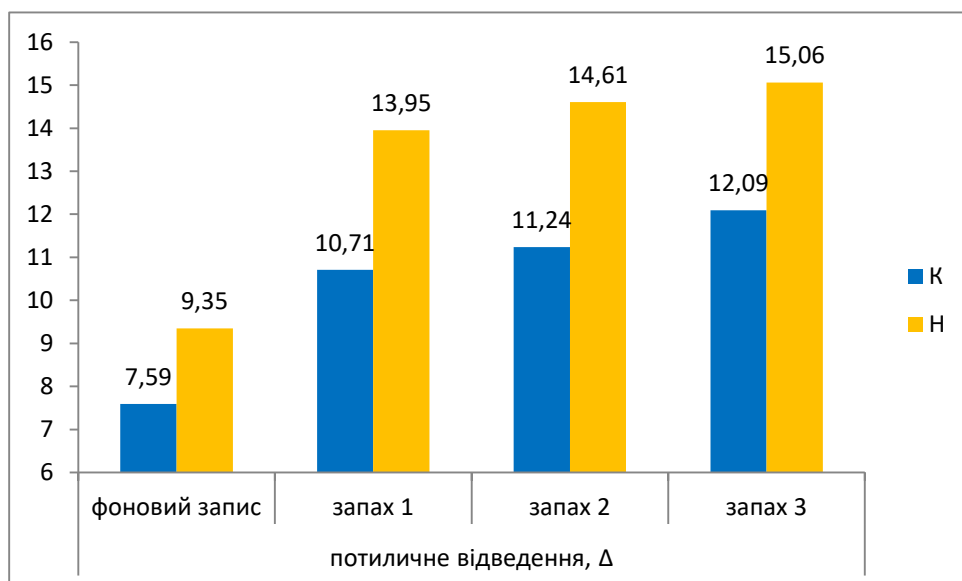


Рис.4.4.7 Зміна відсоткового вмісту дельта ритму у відповідь на ольфакторні стимули у потилічному відведенні

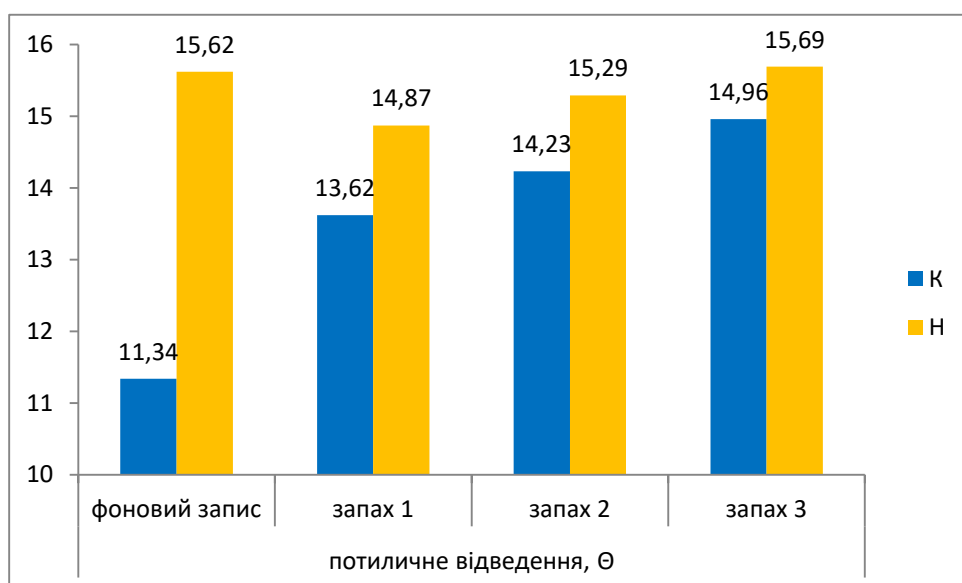


Рис.4.4.8 Зміна відсоткового вмісту тета ритму у відповідь на ольфакторні стимули у потилічному відведенні

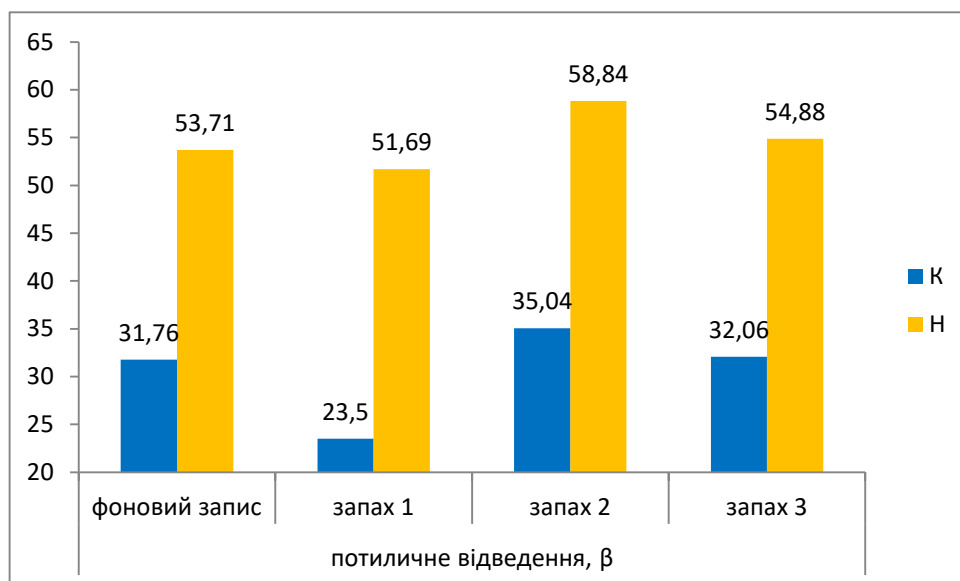


Рис.4.4.9 Зміна відсоткового вмісту бета ритму у відповідь на ольфакторні стимули у потиличному відведенні

Пред'явлення специфічних ольфакторних стимулів під час реєстрації ЕЕГ дає змогу об'єктивно, хоча й опосередковано, оцінити збереженість процесів сприйняття подразника центральними структурами нюхового аналізатора. За умов тотальної аносії статистично значущих змін біоелектричної активності головного мозку відносно вихідного (фоновому) рівня не відбувається. Натомість фіксація ЕЕГ-динаміки, переважно у вигляді зростання питомої ваги тета- та бета-активності (насамперед у скроневих відведеннях), виступає прогностично сприятливим маркером, оскільки свідчить про збережену когнітивну здатність до ідентифікації ольфакторного подразника.

Спосіб оцінювання стану центральних відділів нюхового аналізатора за допомогою модифікованого протоколу ЕЕГ-дослідження дає змогу об'єктивізувати діагностику без залучення коштовного обладнання. Відсутність динаміки біоелектричної активності у скроневій частці головного мозку у відповідь на пред'явлення ольфакторних стимулів свідчить про глибоку дисфункцію центральних структур ольфакторної системи.

Дослідження біоелектричної активності головного мозку в запропонованій модифікації з використанням специфічних ольфакторних стимулів та алгоритму

оцінювання результатів дає змогу об'єктивно, хоча й опосередковано, оцінити стан центральних відділів нюхового аналізатора у пацієнтів, які перенесли COVID-19.

4.5. Аналіз даних щодо амплітудних показників ЕЕГ при пред'явленні ольфакторної стимуляції у хворих з порушеннями нюхової функції при COVID-19

Нами також було проаналізовано амплітуду основних ритмів ЕЕГ у відповідь на специфічні нюхові стимули. Для цього ми порівняли амплітуду основних ритмів після пред'явлення кожного стимулу з вихідним рівнем фонового запису, який реєструвався до початку стимуляції.

Отримані нами дані наведені у таблицях 4.5.1 – 4.5.3.

У таблиці 4.5.1. наведено амплітуду основних ритмів ЕЕГ в лобному відведенні у пацієнтів з порушенням нюху (1) та осіб контрольній групі (К) при пред'явленні спеціальних ольфакторних стимулів.

За нашими даними, у лобному відведенні у осіб контрольної групи відбулося зниження амплітуди дельта ритму на запах 3. А у пацієнтів з розладами нюху знизилась амплітуда тета ритму у відповідь на стимул № 3 і підвищилась амплітуда бета-ритму у відповідь на всі стимули (рис 4.5.1 та 4.5.2).

Таблиця 4.5.1

Амплітуда основних ритмів ЕЕГ в лобному відведенні у пацієнтів з порушенням нюху (1) та осіб контрольній групи (К) при пред'явленні спеціальних ольфакторних стимулів

Проби	групи	Δ	Θ	α	β
Фоновий запис	К	41,59±3,15	34,49±1,13	41,07±1,91	26,13±5,15
	1	34,28±4,64	26,30±3,00	32,54±3,05	40,32±4,60
Запах 1	К	35,29±1,59	29,92±1,34	36,08±1,93	19,72±4,24
	1	43,59±5,73	31,07±0,05	37,69±6,65	47,65±6,91
Запах 2	К	44,43±4,49	32,74±1,87	41,19±4,14	28,34±5,25
	1	34,63±3,22	29,11±4,58	36,26±6,15	55,08±7,77
Запах 3	К	32,55±1,84	29,46±1,07	36,94±2,74	30,70±7,68
	1	33,84±3,37	25,29±3,05	34,07±4,22	50,04±6,49
t/p	К фон-Кзапах1	1,77 P>0,05	1,33 P>0,05	1,83 P>0,05	0,96 P>0,05
t/p	К фон-Кзапах2	0,51 P>0,05	0,47 P>0,05	0,02 P>0,05	0,29 P>0,05
t/p	К фон-Кзапах3	2,46 P<0,05	1,51 P>0,05	1,23 P>0,05	0,49 P>0,05
t/p	1 фон-1запах1	1,39 P>0,05	0,21 P>0,05	0,23 P>0,05	3,44 P<0,01
t/p	1 фон-1запах2	1,77 P>0,05	0,73 P>0,05	0,66 P>0,05	2,84 P<0,01
t/p	1 фон-1запах3	0,68 P>0,05	3,87 P<0,01	1,24 P>0,05	2,51 P<0,05

Таблиця 4.5.2

Амплітуда основних ритмів ЕЕГ в скроневому відведенні у пацієнтів з порушенням нюху (1) та осіб контрольній групи (К) при пред'явленні спеціальних ольфакторних стимулів

Проби	групи	Δ	Θ	α	β
Фоновий запис	К	34,69±3,23	30,56±4,11	42,00±3,46	26,60±6,53
	1	27,25±1,31	27,09±3,10	45,30±5,13	49,41±6,05
Запах 1	К	30,12±2,72	28,03±2,90	34,14±2,51	21,82±5,96
	1	28,25±1,77	23,98±2,04	38,11±4,84	45,11±5,47
Запах 2	К	33,21±2,16	30,50±1,98	41,27±1,83	31,82±7,60
	1	26,95±1,50	25,72±2,61	38,89±4,92	52,32±6,51
Запах 3	К	31,83±2,81	28,24±2,45	37,24±2,09	23,91±8,99
	1	26,87±1,37	24,42±2,15	42,38±5,41	50,09±6,32
t/p	К фон-Кзапах1	1,08 P>0,05	0,50 P>0,05	1,83 P>0,05	0,53 P>0,05
t/p	К фон-Кзапах2	0,38 P>0,05	0,01 P>0,05	0,18 P>0,05	0,52 P>0,05
t/p	К фон-Кзапах3	0,66 P>0,05	0,48 P>0,05	1,17 P>0,05	0,65 P>0,05
t/p	1 фон-1запах1	0,57 P>0,05	1,13 P>0,05	0,72 P>0,05	2,87 P<0,01
t/p	1 фон-1запах2	2,36 P<0,05	1,45 P>0,05	2,45 P<0,05	2,04 P<0,05
t/p	1 фон-1запах3	1,75 P>0,05	1,55 P>0,05	2,44 P<0,05	1,79 P>0,05

Таблиця 4.5.3

Амплітуда основних ритмів ЕЕГ в потиличному відведенні у пацієнтів з порушенням нюху (1) та осіб контрольній групи (К) при пред'явленні спеціальних ольфакторних стимулів

Проби	групи	Δ	Θ	α	β
Фоновий запис	К	34,39±2,66	33,29±4,18	56,26±2,76	31,76±6,46
	1	26,71±1,77	25,36±2,57	58,07±7,56	53,71±6,77
Запах 1	К	28,69±1,62	30,10±2,75	53,99±2,82	23,50±5,35
	1	27,31±1,93	23,43±2,03	47,63±7,40	51,69±6,82
Запах 2	К	32,90±2,55	31,64±2,25	57,47±3,55	35,04±7,92
	1	27,44±1,88	26,55±2,72	49,83±7,93	58,84±8,44
Запах 3	К	29,33±1,83	30,52±2,75	52,28±2,81	32,06±7,22
	1	26,66±1,87	24,49±2,20	53,79±8,46	54,88±7,27
t/p	К фон-Кзапах1	1,82 P>0,05	0,63 P>0,05	0,57 P>0,05	0,98 P>0,05
t/p	К фон-Кзапах2	0,40 P>0,05	0,28 P>0,05	0,26 P>0,05	0,32 P>0,05
t/p	К фон-Кзапах3	1,56 P>0,05	0,55 P>0,05	1,00 P>0,05	0,03 P>0,05
t/p	1 фон-1запах1	0,54 P>0,05	1,94 P>0,05	0,80 P>0,05	3,25 P<0,01
t/p	1 фон-1запах2	1,71 P>0,05	1,52 P>0,05	0,87 P>0,05	2,05 P<0,05
t/p	1 фон-1запах3	1,45 P>0,05	2,19 P<0,05	0,53 P>0,05	3,15 P<0,01

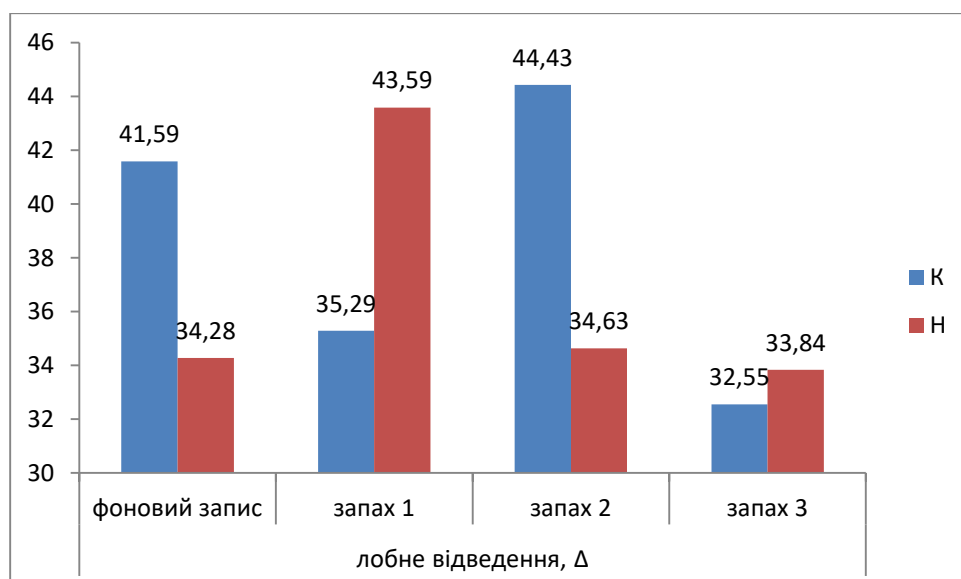


Рис.4.5.1 Зміна амплітуди дельта ритму у відповідь на ольфакторні стимули у лобному відведенні

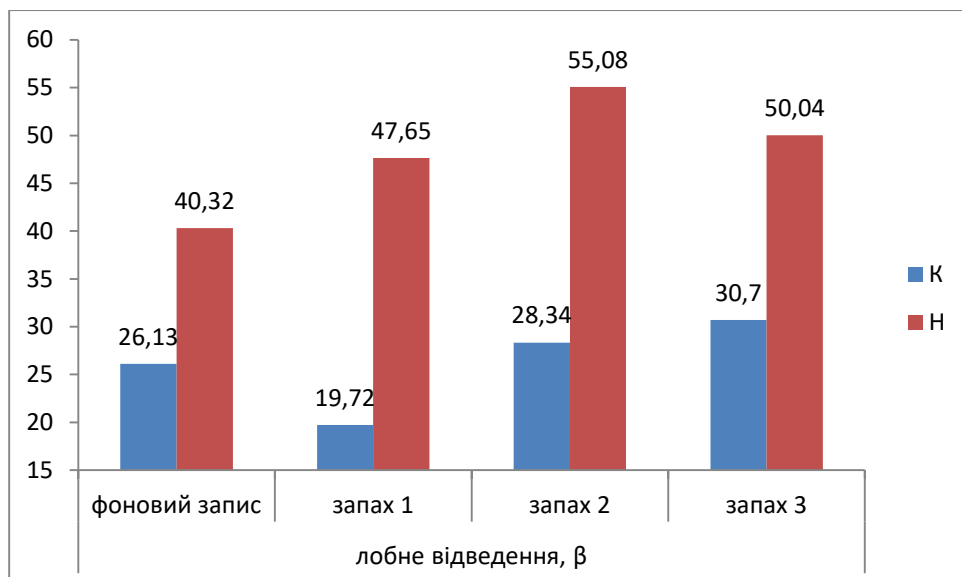


Рис.4.5.2 Зміна амплітуди бета ритму у відповідь на ольфакторні стимули у лобному відведенні

У таблиці 4.5.2. наведено амплітуду основних ритмів ЕЕГ в скроневому відведенні у пацієнтів з порушенням нюху (Н) та осіб контрольній групи (К) при пред'явленні спеціальних ольфакторних стимулів. В скроневому відведенні в контрольній групі не відбулося достовірних змін амплітуди жодного з ритмів. У пацієнтів з порушеннями нюхової функції знизилася амплітуда дельта і тета хвиль на запах 2 та 3. Але амплітуда бета хвиль мала різноспрямовані відмінності для запахів 1 та 2 (рис. 4.5.3. та 4.5.4)

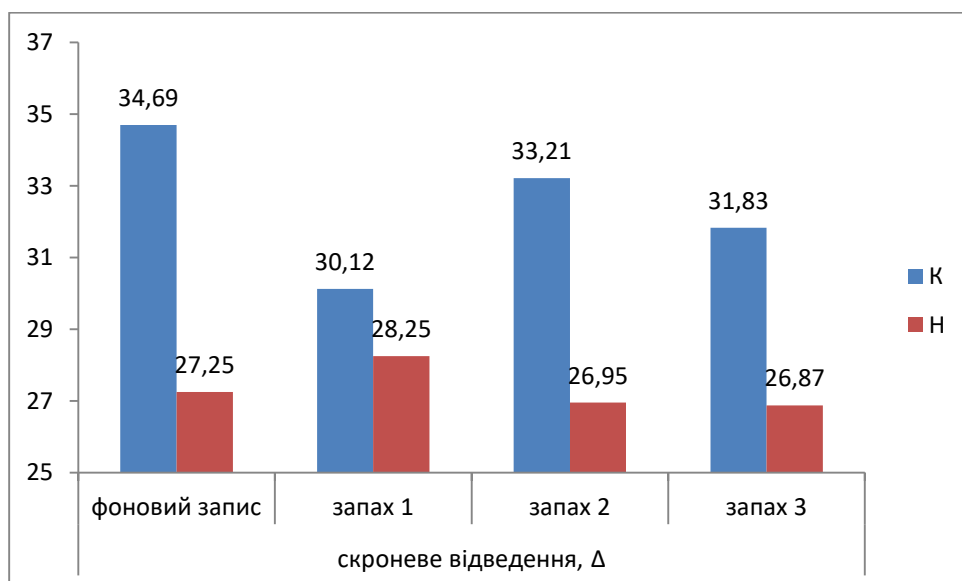


Рис.4.5.3 Зміна амплітуди дельта ритму у відповідь на ольфакторні стимули у скроневому відведенні

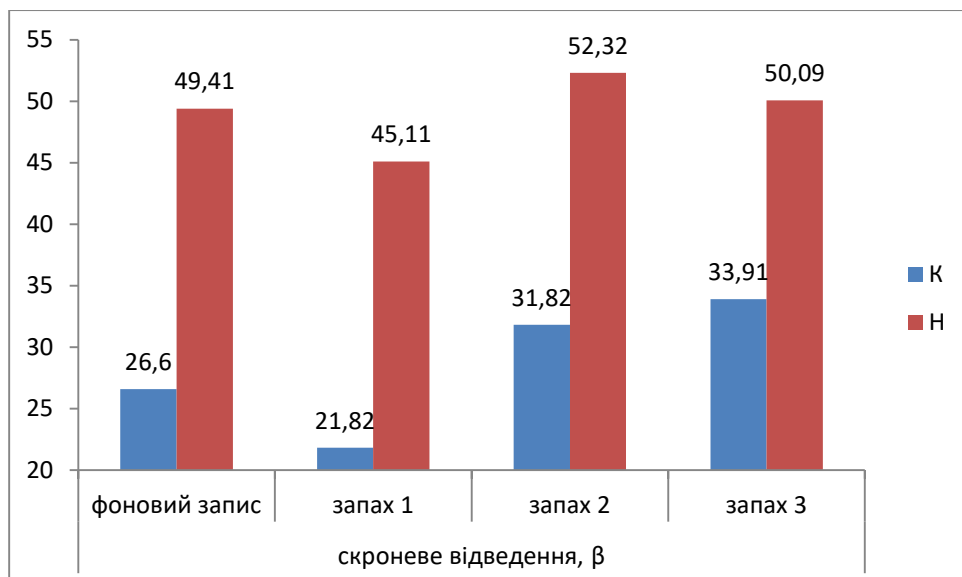


Рис.4.5.4 Зміна амплітуди бета ритму у відповідь на ольфакторні стимули у скроневому відведенні

У таблиці 4.5.3. наведено амплітуду основних ритмів ЕЕГ в потиличному відведенні у пацієнтів з порушенням нюху (1) та осіб контрольній групи (К) при пред'явленні спеціальних ольфакторних стимулів

В потиличному відведенні в контрольній групі не відбулося достовірних змін амплітуди жодного з ритмів. У пацієнтів з розладами нюху підвищилась амплітуда бета ритму на запах 2 та 3, і знизилась амплітуда цього ж ритму на запах 1. Отже, ефект знову різноспрямований (рис 4.5.5)

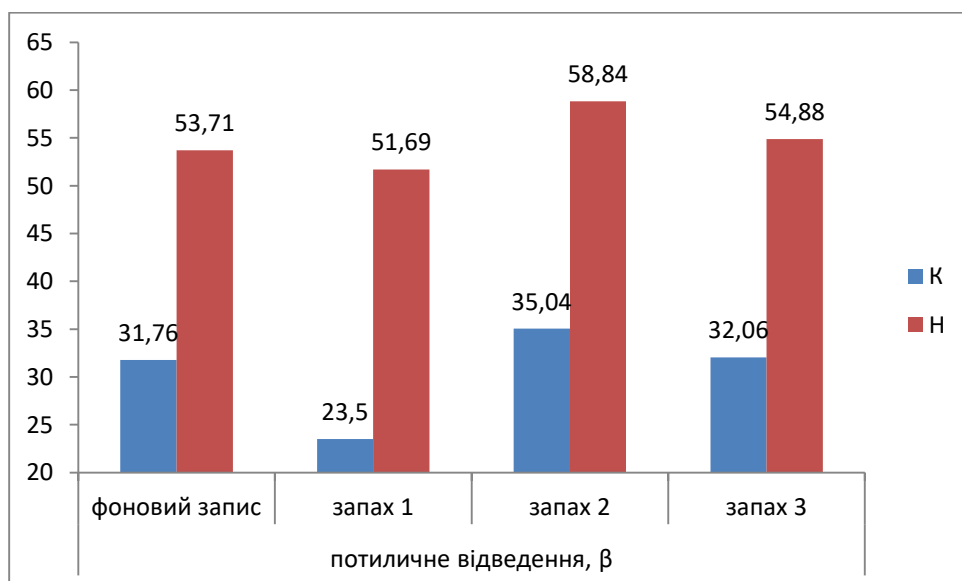


Рис.4.5.5 Зміна амплітуди бета ритму у відповідь на ольфакторні стимули у потиличному відведенні

Таблиця 4.5.4

Амплітуда основних ритмів ЕЕГ в лобному відведенні у пацієнтів з порушенням нюху (1) та осіб контрольній групи (К) при пред'явленні спеціальних ольфакторних стимулів

Проби	групи	Δ		Θ		α		β	
		значення	K-1 t/p	значення	K-1 t/p	значення	K-1 t/p	значення	K-1 t/p
Фоновий запис	К	41,59±3,15	1,30	34,49±1,13	1,88	41,07±1,91	2,36	26,13±5,15	2,05
	1	34,28±4,64	P>0,05	26,30±3,00	P>0,05	32,54±3,05	P<0,05	40,32±4,60	P<0,05
Запах 1	К	35,29±1,59	1,39	29,92±1,34	0,21	36,08±1,93	0,23	19,72±4,24	3,44
	1	43,59±5,73	P>0,05	31,07±0,05	P>0,05	37,69±6,65	P>0,05	47,65±6,91	P<0,01
Запах 2	К	44,43±4,49	1,77	32,74±1,87	0,73	41,19±4,14	0,66	28,34±5,25	2,84
	1	34,63±3,22	P>0,05	29,11±4,58	P>0,05	36,26±6,15	P>0,05	55,08±7,77	P<0,05
Запах 3	К	32,55±1,84	0,68	29,46±1,07	3,87	36,94±2,74	1,04	30,70±7,68	2,51
	1	33,84±3,37	P>0,05	25,29±3,05	P<0,01	34,07±4,22	P>0,05	50,04±6,49	P<0,05

Таблиця 4.5.5

Амплітуда основних ритмів ЕЕГ в скроневому відведенні у пацієнтів з порушенням нюху (1) та осіб контрольній групи (К) при пред'явленні спеціальних ольфакторних стимулів

Проби	групи	Δ		Θ		α		β	
		значення	K-1 t/p	значення	K-1 t/p	значення	K-1 t/p	значення	K-1 t/p
Фоновий запис	К	34,69±3,23	2,13	30,56±4,11	0,67	42,00±3,46	0,53	26,60±6,53	2,56
	1	27,25±1,31	P<0,05	27,09±3,10	P>0,05	45,30±5,13	P>0,05	49,41±6,05	P<0,05
Запах 1	К	30,12±2,72	0,57	28,03±2,90	1,13	34,14±2,51	0,76	21,82±5,96	2,87
	1	28,25±1,77	P>0,05	23,98±2,04	P>0,05	38,11±4,84	P>0,05	45,11±5,47	P<0,05
Запах 2	К	33,21±2,16	2,36	30,50±1,98	1,45	41,27±1,83	0,45	31,82±7,60	2,04
	1	26,95±1,50	P<0,05	25,72±2,61	P>0,05	38,89±4,92	P>0,05	52,32±6,51	P<0,05
Запах 3	К	31,83±2,81	1,74	28,24±2,45	1,55	37,24±2,09	2,44	23,91±8,99	1,79
	1	26,87±1,37	P>0,05	24,42±2,15	P>0,05	42,38±5,41	P<0,05	50,09±6,32	P>0,05

Реакція змін амплітуди основних ритмів ЕЕГ на нюхові подразники виявилась різноспрямованою і потребує уточнення.

Таблиця 4.5.6

Амплітуда основних ритмів ЕЕГ в потиличному відведенні у пацієнтів з порушенням нюху (1) та осіб контрольній групі (К) при пред'явленні спеціальних ольфакторних стимулів

Проби	групи	Δ		Θ		α		β	
		значення	K-1 t/p	значення	K-1 t/p	значення	K-1 t/p	значення	K-1 t/p
Фоновий запис	К	34,39±2,66	2,39 P<0,05	33,29±4,18	0,54 P>0,05	56,26±2,76	1,71 P>0,05	31,76±6,46	1,45 P>0,05
	1	26,71±1,77		25,36±2,57		58,07±7,56		53,71±6,77	
Запах 1	К	28,69±1,62	1,61 P>0,05	30,10±2,75	1,94 P>0,05	53,99±2,82	1,52 P>0,05	23,50±5,35	2,19 P<0,05
	1	27,31±1,93		23,43±2,03		47,63±7,40		51,69±6,82	
Запах 2	К	32,90±2,55	0,22 P>0,05	31,64±2,25	0,80 P>0,05	57,47±3,55	0,87 P>0,05	35,04±7,92	0,53 P>0,05
	1	27,44±1,88		26,55±2,72		49,83±7,93		58,84±8,44	
Запах 3	К	29,33±1,83	2,34 P<0,05	30,52±2,75	3,25 P<0,01	52,28±2,81	2,05 P<0,05	32,06±7,22	3,15 P<0,01
	1	26,66±1,87		24,49±2,20		53,79±8,46		54,88±7,27	

Згідно отриманих нами даних, показник амплітуди виявився не дуже інформативним в плані діагностики центральних компонентів розладів нюху.

Ми також провели аналіз даних щодо амплітуди основних ритмів ЕЕГ, порівнюючи отримані у пацієнтів дані з такими ж показниками у контрольній групі для кожного запаху. Отримані нами результати представлені у таблицях 4.5.4-4.5.6. Згідно отриманих нами даних, у лобному відведенні у пацієнтів з порушеннями нюху амплітуда бета ритму була достовірно більша, ніж у контролі, при пред'явленні усіх трьох запахів. У скроневому відведенні амплітуда дельта ритму у хворих виявилася вищою за контроль при фоновому записі та при запахах 2 та 3. Також у цьому відведенні виявлена достовірна різниця з контрольною групою у амплітуді бета ритму при фоновому записі, та запахах 1 та 2.

У потиличному відведенні також виявлена різниця у показнику амплітуди дельта та бета хвиль.

Отже, амплітуда бета ритму виявилася найбільш мінливим показником у хворих з порушеннями нюху.

Звертає увагу те, що показник амплітуди дещо нестабільний. Однак, зважаючи на різну картину ЕЕГ у обстежених нами хворих, такий розкид цілком можливий. Отже питання інформативності амплітуди основних ритмів ЕЕГ в

плані діагностики центральних розладів нюхової функції потребує подальшого вивчення.

4.6. Обговорення отриманих даних

Нами було вивчено за даними електроенцефалографії стан біоелектричної активності головного мозку у пацієнтів з розладами нюху. Було проведено якісний та кількісний (визначення відсоткового вмісту основних ритмів ЕЕГ) аналіз даних ЕЕГ у осіб досліджуваних груп, які переохворіли на COVID-19 та мали нюхові розлади різного ступеня вираженості, у порівнянні з даними контрольної групи.

Результати дослідження електроенцефалографії у хворих, які мають нюхові розлади, свідчать про відхилення від норми показників біоелектричної активності головного мозку як при фоновому записі, так і при проведенні функціональних навантажень. Причому такі порушення віддзеркалюють дисфункцію глибоких структур мозку і більш виражені при більш значних нюхових розладах.

При якісному аналізі результатів ЕЕГ у хворих з порушеннями нюху, у яких в анамнезі був COVID-19, було виявлено зміни біоелектричної активності головного мозку у вигляді десинхронізації та дезорганізації основних ритмів. На цьому фоні ми реєстрували підвищення вмісту повільних та бета хвиль. Ці ознаки посилювались при проведенні функціональних навантажень (фотостимуляції та гіпервентиляції), особливо в передніх проекціях, що свідчить про функціональні порушення в ЦНС із залученням коркових і більш глибоких – діенцефальних та діенцефально-стовбурових структур головного мозку у даної категорії хворих. Такі порушення у обстежених нами пацієнтів більш виразно проявлялись у скроневих та потиличних відведеннях

Ми проаналізували зміни функціонального стану ЦНС за даними ЕЕГ у хворих на COVID-19 з урахуванням ступеня нюхових розладів. У пацієнтів зі стійкими вираженими порушеннями нюхової функції ми виявили значні відхилення від норми у стані біоелектричної активності головного мозку, що проявляються достовірним ($P < 0,05$) збільшенням вмісту дельта- та бета-

активності. Причому такі прояви більш виражені у пацієнтів, які мають стійкі нюхові розлади.

Отже, ознаки дисфункції у діенцефально-стовбурових структурах головного мозку і підвищення вмісту повільнохвильової активності є прогностично несприятливими факторами в плані розвитку більш тяжких нюхових розладів внаслідок COVID-19.

Звертає на себе увагу, що у пацієнтів з порушеннями нюху, особливо у 2 групі, з більш тяжким перебігом, патологічні ознаки на запису ЕЕГ значно посилювалися при гіпервентиляції. Таке явище має під собою підґрунтя, зважаючи на те, що проба гіпервентиляції стимулює активацію дихальних центрів, які, своєю чергою, мають зв'язки з ольфакторним аналізатором. Тому ми окремо проаналізували зміни кількісних показників ЕЕГ при фоновому запису та гіпервентиляції.

У пацієнтів з порушеннями нюхової функції після COVID-19 відбувається зміна відсоткової частки основних ритмів ЕЕГ при гіпервентиляції відносно фонового запису, більш виражена у скроневому відведенні, де такі зміни є достовірними. При цьому при більш тяжких розладах нюху відбуваються більш значне зростання частки дельта, тета та бета хвиль у скроневому відведенні при гіпервентиляції відносно фонових значень

Нами запропоновано оригінальна методика обстеження пацієнтів з порушеннями нюху за допомогою модифікованого методу електроенцефалографії. Суть методу полягає в пред'явленні під час дослідження ольфакторних стимулів з різними фізико-хімічними властивостями і аналізу виявлених змін біоелектричної активності головного мозку, особливо у скроневій частці головного мозку.

Пред'явлення специфічних ольфакторних стимулів при виконанні ЕЕГ дозволяє об'єктивно, хоча і опосередковано, оцінити, чи відбувається сприйняття подразника центральними структурами нюхового аналізатора. При повній аносмії не відбувається достовірних змін біоелектричної активності головного мозку відносно вихідних даних до стимуляції, а реєстрація змін активності переважно у вигляді посилення бета та тета ритму (особливо у скроневому відведенні) є позитивною прогностичною ознакою, оскільки свідчить про спроби впізнавання ольфакторного подразника

Проведені дослідження показали, що найбільш інформативним в діагностичному плані є скроневе відведення. Функціональні зміни біоелектричної активності головного мозку за даними ЕЕГ у хворих з порушеннями нюху, більш виражені у скроневих відведеннях, дозволяють запідозрити наявність у них центральних порушень у центральних відділах ольфакторного аналізатора.

Показано також, що аналіз відсоткового вмісту основних ритмів ЕЕГ має більшу діагностичну цінність, ніж амплітудні показники, які демонструють різноспрямованість проявів. При цьому амплітуда бета ритму виявилася найбільш мінливим показником у хворих з порушеннями нюху.

Отримані дані щодо даних ЕЕГ у хворих з порушеннями нюху створює підґрунтя для поглиблення знань про центральні механізми ольфакторної функції, дозволяє підвищити якість діагностики та сприяє пошуку більш ефективних лікувально-реабілітаційних заходів у хворих зі стійкими порушеннями нюху.

За результатами досліджень, представлених у цьому розділі, опубліковано наукові праці:

1. Шидловська ТА, Козак МС, Овсяник КЮ, Волкова ТВ, Безега МІ, Безега БМ. Дані електроенцефалографії у осіб, які перехворіли на COVID-19, з урахуванням клінічного перебігу захворювання. Оториноларингологія. 2024;1(7):54-60. DOI 10.37219/2528-8253-2024-1-54.

2. Шидловська ТА, Козак МС, Овсяник КВ, Безега МІ, Безега БМ. Показники біоелектричної активності головного мозку за даними ЕЕГ у осіб, які перехворіли на COVID-19 і мають сенсорні розлади різного ступеня вираженості. Оториноларингологія. 2025;8(6):12-20. DOI 10.37219/2528-8253-2025-6-12.

3. Шидловська Т.А., Козак М.С., Овсяник К.Ю., Волкова Т.В., Безега М.І., Безега Б.М. Показники електроенцефалографії у осіб, які перехворіли на COVID-19, з різним ступенем тяжкості перебігу захворювання. Матеріали наук.-практ. конф. оториноларингологів України «Діагностика та лікування в отоларингології в сучасних умовах»; 2024 Вер 30-Жов 1; Івано-Франківськ. Київ; 2024, с. 135.

4. Шидловська ТА, Козак МС, Овсяник КВ, Безега МІ, Безега БМ. Дані ЕЕГ у осіб, які мають сенсорні розлади внаслідок COVID-19. Український науково-медичний молодіжний журнал. 2026;161(1)(додаток):230-231.

РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ПРОВЕДЕНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Симптом порушення нюхової функції тривалий час вважався важливим диференційно-діагностичним фактором при COVID-19. Згідно з результатами багатьох досліджень, частота порушень нюху при COVID-19 коливається в широких межах — від 40% до 80%, що залежить від методів оцінки, віку пацієнтів та тяжкості захворювання [29, 164]. При цьому у значної частини хворих аносмія виникає раптово, без попередніх симптомів респіраторної інфекції, що суттєво відрізняє COVID-19 від інших вірусних уражень верхніх дихальних шляхів [9, 111].

Перш за все нами було оцінено поширеність та характер розладів нюхової функції серед пацієнтів з COVID-19. Для цього нами було розроблено і впроваджено спеціальний опитувальник для визначення розповсюдженості і характеру порушень сенсорних систем, в тому числі нюху у пацієнтів з COVID-19. Крім того, ми враховували дані анамнеза, відомості з медичної документації пацієнта. За нашими даними, чим тяжче перебіг COVID-19, тим частіше виникають скарги на розлади сенсорних систем, і такі прояви переважно є більш вираженими і тривалими.

Всім обстеженим було проведено отоларингологічний огляд та ендоскопічне дослідження за допомогою жорстких та гнучких ендоскопів. Ми звертали увагу на стан слизової оболонки носової порожнини, насамперед, її ольфакторної ділянки. У більшості обстежених нами пацієнтів не було виявлено жодних змін слизової оболонки порожнини носа у ольфакторній ділянці. Тому ми не проводили подальший аналіз даних і додаткове обстеження.

Нами було проведено анкетування пацієнтів, які перехворіли на COVID-19 з метою виявлення поширеності порушень нюху при цьому захворюванні, його характеру і вираженості. Виявилося, що в різні терміни спостереження дані щодо

кількості пацієнтів і характеру порушень нюху досить сильно різняться. Вірус сильно мутував за час після пандемії. Однак, кількість стійких порушень нюху за увесь період спостережень залишається суттєвою.

За даними літератури, симптоми аносмії, гіпосмії, агеvзії та дисгевзії зазвичай зберігаються протягом приблизно 7–14 діб, причому в більшості пацієнтів стан покращується через два тижні [114, 178]. Однак у частини хворих спостерігається більш тривалий або навіть персистуючий перебіг аносмії, що свідчить про залучення центральних механізмів. Зокрема, вірус може проникати до центральної нервової системи через нюховий нерв, використовуючи транснейрональний транспорт [12, 38]. Це підтверджується експериментальними даними та результатами нейровізуалізаційних досліджень. За даними літератури, приблизно у 10–20% пацієнтів спостерігається тривала гіпосмія або паросмія, що значно впливає на якість життя [45].

Ми аналізували ступінь вираженості, час виникнення симптомів відносно захворювання на COVID-19, тривалість порушень нюхової функції.

З клінічної точки зору розрізняють кілька типів порушення нюху: аносмію (повна втрата нюху), гіпосмію (зниження нюхової чутливості), паросмію (спотворене сприйняття запахів) та фантосмію (відчуття запахів за відсутності стимулу). У контексті COVID-19 найчастіше спостерігається гостра аносмія або гіпосмія, тоді як паросмія і фантосмія частіше розвиваються на етапі відновлення нюхової функції [89].

Однак, за нашими спостереженнями, досить часто одна форма нюхової дисфункції переходить в іншу. І той самий пацієнт в різні періоди спостереження характеризує своє захворювання як аносмію, а по тім як гіпосмію або паросмію. Скоріше за все, існують певні перехідні форми таких порушень в ході одужання або прогресування. Однак, це питання не було предметом вивчення для нашої роботи.

Ми звернули також увагу на те, що в різні періоди нашого спостереження відсотки різних форм порушень нюху, а також тривалість розладів, суттєво змінювались. Ми періодично підсумовували наші результати в різних часових

рамках і отримували досить різну картину. Вважаємо, що така ситуація відбиває той факт, що корона вірус постійно і стрімко мутує, а отже – змінюється і клінічна картина.

Застосування розробленого структурованого опитувальника в клінічній практиці дозволяє своєчасно верифікувати розлади нюху у хворих на COVID-19 та інші інфекційні патології, а також здійснювати попередню експрес-діагностику характеру й рівня ураження ольфакторного аналізатора на догоспітальному етапі.

Важливе місце для визначення характеру нюхової дисфункції посідає оцінка ольфакторної функції. Ми покладалися в нашому дослідженні на самооцінку пацієнтів в ході анкетування, тестування з застосуванням стандартизованих одорантів з різними фізико-хімічними властивостями за методикою, яка була нами запропонована і апробована. Самооцінка пацієнтом власної нюхової чутливості – дуже важливий параметр, при всій його суб'єктивності. Справа в тому, що чутливість нюхового аналізатора є різною у кожного індивідуума і той рівень, який здається одному пацієнту зниженим, для іншого є нормальним. Для нас було важливо визначити поширеність і характер таких порушень саме за оцінкою пацієнтів. Тому що діяльність центральних відділів нюхового аналізатора передбачає значну залученість емоційної сфери, а саме визначення центрального компоненту нюхових порушень є основним завданням нашої роботи.

При порівнянні даних опитування і самооцінки пацієнта з даними тестування з застосуванням стандартизованих одорантів, ми звернули увагу, що дані практично співпадають. Однак у нас була певна розбіжність в плані виявлення незначних гіпосмій. Виявилось, що пацієнти їх не зауважили.

В цьому плані наші дані співзвучні з роботою Twohig et al., (2022) Під час первинного рутинного опитування, за даними авторів, лише 12,5% пацієнтів суб'єктивно відзначали порушення нюху, що на перший погляд узгоджується з даними інших дослідників [165]. Проте, застосована об'єктивізована психофізична методика Sniffin' Sticks (матриця TDI) виявила прихований

ольфакторний дефіцит (гіпосмію різного ступеня) у 46,8% обстежених пацієнтів. Ця розбіжність є суттєвою науковою знахідкою проведеного авторами дослідження. Вона доводить твердження про те, що суб'єктивна оцінка нюху пацієнтом є ненадійною. Сучасний COVID-19 не викликає повної аносмії, але спричиняє субклінічне мікросудинне запалення та дисфункцію провідних шляхів, що маніфестує як дефіцит дискримінації та ідентифікації при збереженому загальному порозі сприйняття.

З одного боку така ситуація може слугувати підтвердженням думки про необхідність саме тестування поряд з опитуванням, з іншої сторони – такий високий відсоток співпадіння верифікує обидва застосовані методи. І, на наше переконання, підтверджує тезу про те, що порушення нюху дуже індивідуально сприймаються пацієнтами.

Отже, якщо у випадку аносмії у нашому дослідженні дані анкетування і тестування співпадали, то по гіпосмії дані тестування дещо перевищували результати анкетування. Отже, тестування дозволило виявити невиражену гіпосмію і увиразнило проблему виявлення незначних розладів нюху

Ще одним важливим аспектом є оцінка центрального компоненту нюхових розладів. Ця сфера до сьогодні залишається маловивченим полем. Триває пошук ефективних об'єктивних методів оцінки стану центрального відділу нюхового аналізатора. Зважаючи на актуальність цієї теми, ми поставили завдання можливої оцінки центральних розладів нюху за даними електроенцефалографії, хоча і опосередковано.

Метод оцінки стану центральних відділів нюхового аналізатора за допомогою модифікації стандартного обстеження ЕЕГ дозволяє об'єктивізувати діагностику та обійтися без надкоштовного обладнання.

Нами було проведено обстеження методом електренцефалографії пацієнтів з розладами нюхової функції на фоні COVID-19. На першому етапі дослідження ми проводили стандартну ЕЕГ за загальноприйнятою методикою. Однак нами було виявлено значні порушення біоелектричної активності головного мозку у хворих з порушеннями нюху на тлі COVID-19. Поділивши пацієнтів на групи за

тяжкістю розладів нюху, ми отримали дані, які дозволили стверджувати, що при більш виражених розладах нюху спостерігаються більш значні порушення біоелектричної активності головного мозку.

За даними електроенцефалографії у пацієнтів із нюховою дисфункцією після перенесення COVID-19 зафіксовано статистично значуще підвищення відсоткового вираження бета-активності та повільнохвильових коливань (тета- й дельта-діапазонів), переважно у скроневих відведеннях. Причому ступінь вираженості зазначених нейрофізіологічних змін безпосередньо корелює з тяжкістю клінічного перебігу гострого періоду коронавірусної хвороби.

Крім того, нами було виявлено посилення патологічних ознак на електроенцефалограмах при гіпервентиляції. Ми окремо дослідили зміни якісних і кількісних показників ЕЕГ у порівнянні фонового запису та гіпервентиляції у пацієнтів з розладами нюху. Це стало підґрунтям для визначення характерних ознак порушень діяльності мозкових структур у таких випадках.

Очевидно, що порушення нюхової функції можуть супроводжуватися певною дисфункцією підкоркових дихальних центрів. А гіпервентиляція саме і стимулює, крім іншого, дихальні центри.

За даними проведеного нами дослідження, на ЕЕГ у пацієнтів з порушеннями нюху після COVID-19 змінюється співвідношення відсоткового вмісту основних ритмів ЕЕГ при фоновому записі та гіпервентиляції – цей вміст змінюється більше, ніж у осіб з контрольної групи з нормальною ольфакторною функцією. Причому зі збільшенням тяжкості порушень ольфакторної функції ця різниця посилюється.

Продемонстровано, що співвідношення показників біоелектричної активності головного мозку під час фонового запису та функціональної проби з гіпервентиляцією має суттєве діагностичне значення за умов нюхової дисфункції, оскільки відображає інтегральний функціональний стан стовбурових структур і медулярних дихальних центрів.

На наступному етапі ми запропонували модифіковану методику виконання ЕЕГ у пацієнтів з розладами нюхової функції.

Запропонований метод пред'явлення доступних стандартизованих одорантів дозволяє оцінити стан нюхової функції без застосування коштовних промислових наборів запахів

Пред'явлення специфічних ольфакторних стимулів при виконанні ЕЕГ дозволяє об'єктивно, хоча і опосередковано, оцінити, чи відбувається сприйняття подразника центральними структурами нюхового аналізатора. При повній аносії не відбувається статистично значущих змін біоелектричної активності головного мозку відносно вихідного фоновому рівня не відбувається. Водночас реєстрація ЕЕГ-реакцій переважно у вигляді посилення тета- й бета-активності (особливо у скроневих відведеннях) слугує сприятливою прогностичною ознакою, оскільки відображає збереженість механізмів когнітивного розпізнавання та ідентифікації одорантів.

Запропонований авторський метод пред'явлення стандартизованих одорантів рекомендується для рутинного оцінювання нюхової функції в системі охорони здоров'я. Метод має високу клінічну ефективність і доступність, оскільки дає змогу проводити якісне тестування без залучення високовартісних промислових скринінг-наборів.

Метод оцінки стану центральних відділів нюхового аналізатора за допомогою модифікації стандартного обстеження ЕЕГ дозволяє об'єктивізувати діагностику без застосування коштовного обладнання.

Діагностичне значення в плані диференціації рецепторних та центральних нюхових порушень має оцінка реактивності головного мозку на різні групи одорантів. Якщо є реактивність на летючі та подразливі запахи, це свідчить про те, що рецептор відреагував на подразник і відсутність «впізнавання» запаху обумовлена центральними розладами. При цьому підвищення бета-активності свідчить про свідоме прагнення розпізнати (активації коркової активності), а посилення повільнохвильової активності - тета та дельта ритмів про певне впізнавання, оскільки ці ритми віддзеркалюють діяльність підкоркових структур

та активацію дихального центру. Реактивність біоелектричної активності головного мозку у відповідь на ольфакторні стимули з різними фізико-хімічними характеристиками (одоранти з переважно нюховим, тригемінальним або змішаним типом дії) має високу інформативність для розмежування рецепторного (периферичного) та центрального рівнів ураження нюхового аналізатора.

Розуміння характеру нюхових розладів і врахування центрального компоненту може стати підґрунтям для своєчасного і цілеспрямованого лікування розладів нюху після COVID-19, а також прогнозування тяжких аносмій.

Тяжкий перебіг COVID-19, збереження порушень нюхової функції після одужання, переважно у вигляді аносмії та гіпосмії, підвищений вміст повільно хвильової активності за даними ЕЕГ, збільшення його при гіпервентиляції відносно фонового запису є прогностично несприятливими факторами щодо розвитку стійких розладів нюху з центральним компонентом.

Стійкі розлади нюху дуже складно лікуються, однак, за умови комплексного підходу можливо досягти позитивного ефекту. Застосування тренування нюхового аналізатора з індивідуально підібраними запахами у поєднанні з препаратами, що нормалізують діяльність головного мозку (з урахуванням даних ЕЕГ) дозволяє підвищити ефективність лікування стійких порушень нюху, що виникли після захворювання на COVID19.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичні узагальнення і нові вирішення науково-практичного завдання – підвищення якості діагностики та прогнозування порушень нюху при COVID-19, шляхом оцінки стану центральних відділів нюхового аналізатора за даними електроенцефалографії.

1. Встановлено, що перенесення коронавірусної хвороби (COVID-19) супроводжується розвитком ольфакторної дисфункції у понад половини обстежених пацієнтів. Проте характер маніфестації цього симптому зазнав суттєвих еволюційних змін: якщо під час циркуляції перших генотипів SARS-CoV-2 розлади нюху реєстрували у 69,2 % випадків, що визначало їх як патогномонічний клінічний критерій, то у постпандемічний період частота виявлення цієї патології статистично значущо знизилася до 39,0 %, внаслідок чого вона втратила своє диференціально-діагностичне значення.

2. Доведено, що ольфакторна дисфункція на тлі коронавірусної хвороби у більшості випадків має транзиторний характер із повним регресом симптомів упродовж перших 14 діб від початку захворювання. Водночас у 7,0 % обстежених фіксують персистуючі розлади нюху, тривалість яких перевищує шість місяців після клінічного одужання, причому зазначений показник залишається константним як на початкових етапах пандемії, так і у постпандемічний період. За даними ендоскопічного дослідження, хронічні форми поранення нюху в більшості випадків не супроводжуються видимими структурними або запальними змінами слизової оболонки порожнини носа в ольфакторній ділянці, що вказує на переважання неврологічних та рецепторних механізмів ураження.

3. За даними комп'ютерної електроенцефалографії у пацієнтів з ольфакторною дисфункцією у постковідному періоді верифіковано статистично значуще підвищення питомої ваги швидкої бета-активності та повільнохвильових коливань (тета- й дельта-діапазонів) з чіткою топографічною акцентуацією у скроневих відведеннях. Встановлено, що інтенсивність

зазначених нейрофізіологічних зрушень безпосередньо корелює з тяжкістю клінічного перебігу гострого періоду коронавірусної хвороби, що вказує на стійкі функціональні розлади інтегративної діяльності головного мозку.

4. Установлено, що під час проведення функціональної проби з гіпервентиляцією у пацієнтів з ольфакторною дисфункцією у постковідному періоді фіксується статистично значуща перебудова структури спектральної потужності основних частотних діапазонів ЕЕГ порівняно з вихідним станом спокійного неспання. Верифіковані динамічні зрушення біоелектричної активності за умов метаболічного навантаження характеризуються суттєво вищою амплітудою та рівнем значущості порівняно з показниками осіб контрольної групи з інтактною нюховою функцією. При цьому паралельно зі зростанням ступеня тяжкості клінічних проявів ольфакторного дефіциту зазначені міжгрупові нейрофізіологічні відмінності прогресивно посилюються.

5. Обґрунтовано, що пред'явлення специфічних ольфакторних стимулів під час реєстрації ЕЕГ володіє високою дискримінативною спроможністю в об'єктивізації стану сенсорного сприйняття та первинної обробки аферентного сигналу центральними відділами нюхового аналізатора. Встановлено, що за умов тотальної (істинної) аносмії біоелектрична відповідь кори головного мозку залишається індіферентною відносно вихідного фонового рівня. Водночас реєстрація ЕЕГ-реакцій на ольфакторну стимуляцію, що проявляється реципрокним посиленням представленості тета- й бета-активності з чітким топічним фокусом у скроневих відведеннях, слугує надійним предиктором високого реабілітаційного потенціалу, оскільки відображає збереженість центральних механізмів когнітивного розпізнавання та ідентифікації одорантів.

6. Доведено, що оцінювання характеру реактивності біоелектричної активності головного мозку на стимуляцію одорантами з різними фізико-хімічними властивостями виявляє високу діагностичну цінність для диференціації рецепторного та центрального рівнів нюхових порушень. Збереженість ЕЕГ-відповіді (модуляції кіркової ритміки) під час пред'явлення легких та тригемінально-подразнювальних речовин об'єктивно свідчить про

збереженість периферичного рецепторного апарату, тоді як ізольована відсутність процесів когнітивної ідентифікації та розпізнавання запаху за наявності біоелектричної реакції безпосередньо зумовлена розладами на центральному (супратенторіальному чи корковому) рівнях ольфакторної системи.

7. Установлено, що тяжкий клінічний перебіг гострого періоду коронавірусної хвороби, тривале персистування симптомів гіпо- або аносмії після завершення гострої фази інфекційного процесу, а також нейрофізіологічні маркери у вигляді підвищеної представленості повільнохвильової активності за даними ЕЕГ та її надлишкової акумуляції під час гіпервентиляційного навантаження відносно вихідного фонового рівня є комплексними прогностично несприятливими чинниками формування стійкого ольфакторного дефіциту з домінуванням центрального компонента.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Застосування розробленого структурованого опитувальника в клінічній практиці дозволяє своєчасно виявити розлади нюху у хворих на COVID-19 та інші інфекційні патології.
2. Запропонований оригінальний метод пред'явлення стандартизованих одорантів рекомендується для рутинного оцінювання нюхової функції в системі охорони здоров'я.
3. Під час аналізу стандартної електроенцефалограми у пацієнтів із нюховою дисфункцією після перенесення COVID-19 особливу увагу слід приділяти динаміці змін відсоткового співвідношення основних ритмів ЕЕГ у циклах між фоновим записом та третьою хвилиною функціональної проби з гіпервентиляцією.
4. Застосування методу дослідження біоелектричної активності головного мозку у запропонованій оригінальній модифікації з використанням специфічних ольфакторних стимулів та спеціального алгоритму оцінки результатів дослідження у хворих після COVID19 дозволяє визначити центральний компонент ураження нюхового аналізатора.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Безега БМ. Наші спостереження щодо порушень нюхової функції при COVID-19. Оториноларингологія. 2022;3-4(5):71-76.
2. Безега МІ, Безега БМ. Порушення функції структур середнього вуха у хворих на COVID-19 з розладами слухової та нюхової функцій. У: Сучасні технології діагностики та лікування в отоларингології: Матеріали науково-практичної конференції; 2023 Жовт 1-3; Львів. Київ: ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О. С. Коломійченка НАМН України»; 2023. с. 8-9.
3. Євчева АФ, Пухлік СМ, Євчев ФД, Тітаренко ОВ, Вальда ВВ, Бочаров ВА, та ін. Лікування алергічного і бактеріального запалення порожнини носа та рота. Науковий огляд. 2025;2(101):40-49. DOI: 10.26886/2311-4517.2(101)2025.2.
4. Заболотна ДД, Нестерчук ВІ, Цвірінько ІР. Виникнення риноорбітального мукормікозу у пацієнтів з імуносупресією, після перенесеного COVID-19. Оториноларингологія. 2024;2(7):14-22. DOI 10.37219/2528-8253-2024-2.
5. Заболотна ДД, Рильська ОГ. Вплив метаболічного синдрому і COVID-19 інфекції на перебіг хронічного риносинуситу. Оториноларингологія. 2025;1-2(8):2-7. DOI 10.37219/2528-8253-2025-1-2-2.
6. Заболотна ДД, Смагіна ТВ, Нестерчук ВІ, Зарицька ІС. Вплив супутніх гіпотиреозу та цукрового діабету на перебіг хронічного риносинуситу у пацієнтів з COVID-19 в анамнезі. Оториноларингологія. 2025;8(5):2-12. DOI 10.37219/2528-8253-2025-5-2.
7. Заболотний ДІ, Мельников ОФ, Тимченко СВ, Рильська ОГ, Фараон ІВ, Заєць ТА, та ін. Клінічні та імунологічні зміни у хворих на хронічні запальні захворювання верхніх дихальних шляхів у різні терміни після введення протигрипозної вакцини. Повідомлення 1. Вплив парентеральної вакцинації проти грипу на клінічний стан та показники системного гуморального

- імунітету у хворих на хронічні запальні захворювання верхніх дихальних шляхів. Оториноларингологія. 2021;5:4-11.
8. Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19). Протокол: Наказ МОЗ України. (№ 762 від 02.04.2020; редакція № 913 від 17.05.2023) Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0762282-20#n5480>
 9. Мельников ОФ, Заболотний ДІ, Волосевич ЛІ, Тимченко МД, Самбур МБ, Сидоренко ТВ, та ін. Вплив COVID-19 інфекції на перебіг хронічних запальних захворювань верхніх дихальних шляхів та стан імунітету. Повідомлення 3. Вплив мукозальної вакцинації на хворих з хронічними запальними захворюваннями верхніх дихальних шляхів, вакцинованих проти COVID-19, за результатами лабораторних досліджень. Оториноларингологія. 2024;1(7):11-21. DOI 10.37219/2528-8253-2024-1-11.
 10. Пухлік СМ, Дєдикова ІВ, Євчев ФД, Титаренко ОВ. Оцінка україномовної адаптації опитувальника Olfactory Questionnaire (OQ) для визначення якості життя пацієнтів з нюховою дисфункцією. Оториноларингологія. 2024;1(7):47-53. DOI: 10.37219/2528-8253-2024-1-47.
 11. Пухлік СМ, Титаренко ОВ, Дєдикова ІВ, Гапонюк АВ. Номенклатура нюхових розладів. Чи потрібно це нашій країні? Оториноларингологія. 2025;3-4(8):27-33. DOI: 10.37219/2528-8253-2025-3-4-27.
 12. Світлична ЮВ, Лупир АВ, Шушляпіна НО, Аврунін ОГ. Комп'ютерно-томографічні характеристики синоназальних структур при гострому риносинуситі, асоційованому з нюховою дисфункцією, спричиненою COVID-19. Український радіологічний та онкологічний журнал. 2025;33(2):212-227. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2025.212-227>.
 13. Світлична ЮВ, Лупир АВ. Кореляція вираженості нюхових порушень у прогнозуванні тяжкості перебігу пневмоній, спричинених SARS-CoV-2. Медицина сьогодні і завтра. 2025;94(2):32-46. DOI: <https://doi.org/10.35339/msz.2025.94.2.svl>.

14. Світлична ЮВ, Шушляпіна НО, Лупир АВ, Бондаренко ЯД. Аналіз взаємозв'язку показників мукоциліарного кліренсу слизової оболонки порожнини носа з тривалістю та ступенем назальної обструкції. Медицина сьогодні і завтра. 2025;94(3):69-78с. DOI: <https://doi.org/10.35339/msz.2025.94.3.ssl>.
15. Світлична ЮВ, Шушляпіна НО. Діагностично-прогностичне значення клінічних показників крові у пацієнтів з нюховими порушеннями при SARS-CoV-2-асоційованій пневмонії. Експериментальна і клінічна медицина. 2025;94(2):105-115. DOI: <https://doi.org/10.35339/ekm.2025.94.2.svs>.
16. Світлична ЮВ, Лупир АВ, Кот ЮГ, Шушляпіна НО. Аналіз порушень цитокінової регуляції при тривалій нюховій дисфункції, індукованій COVID-19. Каразінський імунологічний журнал. 2025;Том 8, 3(17):332-345. DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2025-17-02>.
17. Степанчук АП. Морфологія нюхового аналізатора людини. Український журнал медицини, біології та спорту. 2021;Т. 6, 6(34):213-218.
18. Шидловська ТА, Козак МС, Овсяник КВ, Безега МІ. Судинні та слухові порушення у осіб, які перехворіли на COVID-19. У: Гринзовська А. Інноваційні технології в оториноларингології: VI україно-польський конгрес, 2024 Квіт 19-20. Український науково-медичний молодіжний журнал (Спеціальний випуск). 2024;1(145):33-34.
19. Шидловська ТА, Безега МІ, Безега БМ. Порушення слухової та нюхової функції при COVID-19. У: Гринзовська А. Інноваційні технології в оториноларингології: V україно-польський конгрес, 2023 Квіт 21-22. Український науково-медичний молодіжний журнал (Спеціальний випуск). 2023;1(137):89.
20. Шидловська ТА, Безега МІ, Волкова ТВ, Безега БМ. Застосування спеціального опитувальника для виявлення ушкодження аналізаторних систем у хворих на COVID-19. Оториноларингологія. 2025;3-4(8):16-26. DOI: [10.37219/2528-8253-2025-3-4-16](https://doi.org/10.37219/2528-8253-2025-3-4-16).

21. Шидловська ТА, Безега МІ, Волкова ТВ, Безега БМ. Скарги з боку аналізаторних систем у хворих на COVID-19 в період пандемії та після неї. Матеріали наук.-практ. конференції оториноларингологів України Сучасні стратегії діагностики, лікування та реабілітації в оториноларингології; 2025 Вер 29-30; Івано-Франківськ. Київ: ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О. С. Коломійченка НАМН України»; 2025. с. 109-110.
22. Шидловська ТА, Безега МІ, Волкова ТВ, Безега БМ. Терміни виникнення і тривалість скарг щодо стану сенсорних систем у осіб, які перехворіли на COVID-19. Оториноларингологія. 2024;2(7):27-33. DOI: 10.37219/2528-8253-2024-2-27.
23. Шидловська ТА, Безега МІ, Москалик ОЄ, Волкова ТВ, Безега БМ. Порушення аналізаторних систем та голосоутворення при COVID-19. Український науково-медичний молодіжний журнал (Спеціальний випуск). 2022;2(130)30. DOI: <https://doi.org/10.32345/USMYJ.SUPPLEMENT.2.2022>
24. Шидловська ТА, Безега МІ, Москалик ОЄ, Волкова ТВ, Безега БМ. Порушення стану сенсорних систем – слухового і нюхового аналізаторів у пацієнтів, які перехворіли на COVID-19. Оториноларингологія. 2023;5(6):9-19. DOI: 10.37219/2528-8253-2023-5-9.
25. Шидловська ТА, Козак МС, Овсяник КВ, Безега МІ, Безега БМ. Дані ЕЕГ у осіб, які мають сенсорні розлади внаслідок COVID-19. У: Гринзовська А. Інноваційні технології в оториноларингології: VIII україно-польський конгрес, 2026 Квіт 17-18. Український науково-медичний молодіжний журнал (Спеціальний випуск). 2026;1(161):230-231.
26. Шидловська ТА, Козак МС, Овсяник КВ, Безега МІ, Безега БМ. Показники біоелектричної активності головного мозку за даними ЕЕГ у осіб, які перехворіли на Covid-19 і мають сенсорні розлади різного ступеня вираженості. Оториноларингологія. 2025;6(8):12-20. DOI: 10.37219/2528-8253-2025-6-12.
27. Шидловська ТА, Козак МС, Овсяник КВ, Волкова ТВ, Безега МІ, Безега БМ. Дані електроенцефалографії у осіб, які перехворіли на COVID-19, з

- урахуванням клінічного перебігу захворювання. Оториноларингологія. 2024;1(7):54-60. DOI 10.37219/2528-8253-2024-1-54.
28. Шидловська ТА, Козак МС, Овсяник КЮ, Волкова ТВ, Безега МІ, Безега БМ. Показники електроенцефалографії у осіб які перехворіли на COVID-19 з різним ступенем тяжкості перебігу захворювання. У: Діагностика та лікування в оториноларингології в сучасних умовах: Матеріали науково-практичної конференції оториноларингологів України; 2024 Вер 30 - Жовт 1; Івано-Франківськ. Київ: ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О. С. Коломійченка НАМН України»; 2024. с. 135.
 29. Шкорботун ВО, Овсієнко МО. Стан нюхової функції та її вплив на якість життя пацієнтів залежно від порушення прохідності носових ходів. Укр. мед. часопис. 2022;1(147) I/II:1-3. DOI: 10.32471/umj.1680-3051.147.2265531
 30. Aggarwal S, Garcia-Telles N, Aggarwal G, Lavie C, Lippi G, Henry BM. Clinical features, laboratory characteristics, and outcomes of patients hospitalized with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Early report from the United States. *Diagnosis (Berl)*. 2020 May 26;7(2):91-96. doi: 10.1515/dx-2020-0046.
 31. Akerlund A, Bende M, Murphy C. Olfactory threshold and nasal mucosal changes in experimentally induced common cold. *Acta oto-laryngologica* 1995; 115(1): 88-92.
 32. Al-Aly Z, Xie Y, Bowe B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. *Nature*. 2021 Jun;594(7862):259-264. doi: 10.1038/s41586-021-03553-9.
 33. Alene M, Yismaw L, Assemie MA, Ketema DB, Mengist B, Kassie B, Birhan TY. Magnitude of asymptomatic COVID-19 cases throughout the course of infection: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021 Mar 23;16(3):e0249090. doi: 10.1371/journal.pone.0249090.;
 34. AlShahrani I, Hosmani J, Shankar VG, AlShahrani A, Togoo RA, Yassin SM, Khan S, Patil S. COVID-19 and cardiovascular system-a comprehensive review. *Rev Cardiovasc Med*. 2021 Jun 30;22(2):343-351. doi: 10.31083/j.rcm2202041.

35. Augustine R, S A, Nayeem A, Salam SA, Augustine P, Dan P, Maureira P, Mraiche F, Gentile C, Hansbro PM, McClements L, Hasan A. Increased complications of COVID-19 in people with cardiovascular disease: Role of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) dysregulation. *Chem Biol Interact.* 2022 Jan 5;351:109738. doi: 10.1016/j.cbi.2021.109738.
36. Bagheri SH, Asghari A, Farhadi M, Shamshiri AR, Kabir A, Kamrava SK, et al. Coincidence of COVID-19 epidemic and olfactory dysfunction outbreak in Iran. *Med J Islam Repub Iran.* 2020 Jun 15;34:62. doi: 10.34171/mjiri.34.62.
37. Beltrán-Corbellini Á, Chico-García JL, Martínez-Poles J, Rodríguez-Jorge F, Natera-Villalba E, Gómez-Corral J, et al. Acute-onset smell and taste disorders in the context of COVID-19: a pilot multicentre polymerase chain reaction based case-control study. *Eur J Neurol.* 2020 Sep;27(9):1738-1741. doi: 10.1111/ene.14273.
38. Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Dec 17;383(25):2451-2460. doi: 10.1056/NEJMcp2009575.
39. Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Dec 17;383(25):2451-2460. doi: 10.1056/NEJMcp2009575
40. Bitirgen G, Korkmaz C, Zamani A, Ozkagnici A, Zengin N, Ponirakis G, et al. Corneal confocal microscopy identifies corneal nerve fibre loss and increased dendritic cells in patients with long COVID. *Br J Ophthalmol.* 2022 Dec;106(12):1635-1641. doi: 10.1136/bjophthalmol-2021-319450.
41. Boscolo-Rizzo P, Spinato G, Hopkins C, Marzolino R, Cavicchia A, Zucchini S, Borsetto D, Lechien JR, Vaira LA, Tirelli G. Evaluating long-term smell or taste dysfunction in mildly symptomatic COVID-19 patients: a 3-year follow-up study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2023 Dec;280(12):5625-5630. doi: 10.1007/s00405-023-08227-y.
42. Brann DH, Tsukahara T, Weinreb C, Lipovsek M, Van den Berge K, Gong B, et al. Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia. *Sci Adv.* 2020 Jul 31;6(31):eabc5801. doi: 10.1126/sciadv.abc5801.

43. Brann DH, Tsukahara T, Weinreb C, Lipovsek M, Van den Berge K, Gong B, et al. Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia. *Sci Adv.* 2020 Jul 31;6(31):eabc5801. doi: 10.1126/sciadv.abc5801.
44. Brann DH, Tsukahara T, Weinreb C, Lipovsek M, Van den Berge K, Gong B, et al. Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia. *Sci Adv.* 2020 Jul 31;6(31):eabc5801. doi: 10.1126/sciadv.abc5801
45. Brewer K. Coronavirus: Why hasn't the UK listed loss of smell as a symptom of Covid-19? [Internet]. BBC Stories; 2020 May 14 [cited 2026 Jul 22]. Available from: <https://www.bbc.com/news/stories-52638382>.
46. Briggs A, Vassall A. Count the cost of disability caused by COVID-19. *Nature.* 2021 May;593(7860):502-505. doi: 10.1038/d41586-021-01392-2.
47. Butowt R, von Bartheld CS. Anosmia in COVID-19: Underlying Mechanisms and Assessment of an Olfactory Route to Brain Infection. *Neuroscientist.* 2021 Dec;27(6):582-603. doi: 10.1177/1073858420956905.
48. Butowt R, von Bartheld CS. Anosmia in COVID-19: Underlying Mechanisms and Assessment of an Olfactory Route to Brain Infection. *Neuroscientist.* 2021 Dec;27(6):582-603. doi: 10.1177/1073858420956905
49. Cantuti-Castelvetri L, Ojha R, Pedro LD, Djannatian M, Franz J, Kuivanen S, van der Meer F, et al. Neuropilin-1 facilitates SARS-CoV-2 cell entry and infectivity. *Science.* 2020 Nov 13;370(6518):856-860. doi: 10.1126/science.abd2985.
50. Carfi A, Bernabei R, Landi F; Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA.* 2020 Aug 11;324(6):603-605. doi: 10.1001/jama.2020.12603.
51. Cazzolla AP, Lovero R, Lo Muzio L, Testa NF, Schirinzi A, Palmieri G, et al. Taste and Smell Disorders in COVID-19 Patients: Role of Interleukin-6. *ACS Chem Neurosci.* 2020 Sep 2;11(17):2774-2781. doi: 10.1021/acscchemneuro.0c00447.

52. Centres for Diseases Control and Prevention. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Symptoms of Coronavirus [Internet]. CDC; 2020 May 23 [cited 2026 Jul 22]. Available from: <https://www.cdc.gov/covid/index.html>.
53. Chandrasekhar SS, Connelly PE, Brahmbhatt SS, Shah CS, Kloser PC, Baredes S. Otologic and audiology evaluation of human immunodeficiency virus-infected patients. *Am J Otolaryngol*. 2000 Jan-Feb;21(1):1-9. doi: 10.1016/s0196-0709(00)80117-9.
54. Chen C, Hauptert SR, Zimmermann L, Shi X, Fritsche LG, Mukherjee B. Global Prevalence of Post-Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Condition or Long COVID: A Meta-Analysis and Systematic Review. *J Infect Dis*. 2022 Nov 1;226(9):1593-1607.
55. Chen X, Huang Z, Wang J, Zhao S, Wong MC, Chong KC, He D, Li J. Ratio of asymptomatic COVID-19 cases among ascertained SARS-CoV-2 infections in different regions and population groups in 2020: a systematic review and meta-analysis including 130 123 infections from 241 studies. *BMJ Open*. 2021 Dec 7;11(12):e049752. doi: 10.1136/bmjopen-2021-049752
56. Coronavirus pandemic: Tracking the global outbreak [Internet]. Brussels Reporter; 2020 May 26 [cited 2026 Jul 22]. Available from: <https://brusselsreporter.com/globe/2020/coronavirus-pandemic-tracking-the-global-outbreak/>
57. Crook H, Raza S, Nowell J, Young M, Edison P. Long covid-mechanisms, risk factors, and management. *BMJ*. 2021 Jul 26;374:n1648. doi: 10.1136/bmj.n1648.
58. Cutler DM, Summers LH. The COVID-19 Pandemic and the \$16 Trillion Virus. *JAMA*. 2020 Oct 20;324(15):1495-1496. doi: 10.1001/jama.2020.19759.
59. Dalton P. Olfaction and anosmia in rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2004 May;4(3):230-6. doi: 10.1007/s11882-004-0031-3.
60. Dani M, Dirksen A, Taraborrelli P, Torocastro M, Panagopoulos D, Sutton R, Lim PB. Autonomic dysfunction in 'long COVID': rationale, physiology and management strategies. *Clin Med (Lond)*. 2021 Jan;21(1):e63-e67. doi: 10.7861/clinmed.2020-0896.

61. Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, Wei H, Low RJ, Re'em Y, et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine*. 2021 Aug;38:101019. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101019.
62. Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, Wei H, Low RJ, Re'em Y, Redfield S, Austin JP, Akrami A. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine*. 2021 Aug;38:101019. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101019.
63. Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, Topol EJ. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nat Rev Microbiol*. 2023 Mar;21(3):133-146. doi: 10.1038/s41579-022-00846-2.
64. de Oliveira GLV, Oliveira CNS, Pinzan CF, de Salis LVV, Cardoso CRB. Microbiota Modulation of the Gut-Lung Axis in COVID-19. *Front Immunol*. 2021 Feb 24;12:635471. doi: 10.3389/fimmu.2021.635471.
65. Dennis A, Wamil M, Alberts J, Oben J, Cuthbertson DJ, Wootton D, Crooks M, Gabbay M, Brady M, Hishmeh L, Attree E, Heightman M, Banerjee R, Banerjee A; COVERSCAN study investigators. Multiorgan impairment in low-risk individuals with post-COVID-19 syndrome: a prospective, community-based study. *BMJ Open*. 2021 Mar 30;11(3):e048391. doi: 10.1136/bmjopen-2020-048391.
66. Desforges M, Le Coupanec A, Brison E, Meessen-Pinard M, Talbot PJ. Neuroinvasive and neurotropic human respiratory coronaviruses: potential neurovirulent agents in humans. *Adv Exp Med Biol*. 2014;807:75-96. doi: 10.1007/978-81-322-1777-0_6.
67. Douaud G, Lee S, Alfaro-Almagro F, Arthofer C, Wang C, McCarthy P, Lange F, Andersson JLR, Griffanti L, Duff E, Jbabdi S, Taschler B, Keating P, Winkler AM, Collins R, Matthews PM, Allen N, Miller KL, Nichols TE, Smith SM. SARS-CoV-2 is associated with changes in brain structure in UK Biobank. *Nature*. 2022 Apr;604(7907):697-707. doi: 10.1038/s41586-022-04569-5.

68. Doyle M. E., Appleton A. Human taste and ocular surface epithelial modifications during persistent SARS-CoV-2 colonization. *Chemical Senses*. 2024. Vol. 49. Art. bjae012.
69. Doyle M. E., Appleton A., Liu Q. X. Human taste cells express ACE2, the receptor for SARS-CoV-2 and are damaged during acute infection. *Chemical Senses*. 2024. Vol. 49. Art. bjae012.
70. Du Q, Zhang D, Hu W, Li X, Xia Q, Wen T, Jia H. Nosocomial infection of COVID-19: A new challenge for healthcare professionals (Review). *Int J Mol Med*. 2021 Apr;47(4):31. doi: 10.3892/ijmm.2021.4864.;
71. Elsaesser R, Paysan J. The sense of smell, its signalling pathways, and the dichotomy of cilia and microvilli in olfactory sensory cells. *BMC Neurosci*. 2007 Sep 18;8 Suppl 3(Suppl 3):S1. doi: 10.1186/1471-2202-8-S3-S1
72. ENT UK. Anosmia as a potential marker of COVID-19 infection – an update. <https://www.entuk.org/anosmia-potential-marker-covid-19-infection—update>. Accessed 23rd May 2020.
73. Fodouliau L, Tuberosa J, Rossier D, Basile N, Landis BN, Carleton A, et al. SARS-CoV-2 receptor and entry genes are expressed by sustentacular cells in the human olfactory neuroepithelium. *bioRxiv* [preprint]. 2020.
74. Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, Bernacchia D, Siano M, Oreni L, et al. Self-reported olfactory and taste disorders in patients with Severe Acute Respiratory Coronavirus 2 Infection: a cross-sectional study. *Clin Infect Dis* 2020; 71(15): 889-90.
75. Goërtz YMJ, Van Herck M, Delbressine JM, Vaes AW, Meys R, Machado FVC. et al. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? *ERJ Open Res*. 2020;6:00542–2020. doi: 10.1183/23120541.00542-2020.
76. Goldstein DS. The possible association between COVID-19 and postural tachycardia syndrome. *Heart Rhythm*. 2021;18:508–9. doi: 10.1016/j.hrthm.2020.12.007.

77. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382(18): 1708-20.
78. Hoffman HJ, Rawal S, Li CM, Duffy VB. New chemosensory component in the U.S. National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES): first-year results for measured olfactory dysfunction. *Rev Endocr Metab Disord* 2016; 17(2): 221-40.
79. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Kruger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 2020; 181(2): 271-80 e8.
80. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Kruger N, Herrler T, Erichsen S. et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181:271. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
81. Hopkins C, Surda P, Whitehead E, Kumar BN. Early recovery following new onset anosmia during the COVID-19 pandemic - an observational cohort study. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2020;49(1):26.
82. Hosp JA, Dressing A, Blazhenets G, Bormann T, Rau A, Schwabenland M. et al. Cognitive impairment and altered cerebral glucose metabolism in the subacute stage of COVID-19. *Brain*. 2021;144:1263–76. doi: 10.1093/brain/awab009.
83. Hosseinzadeh P, Zareipour M, Baljani E, Moradali MR. Social Consequences of the COVID-19 Pandemic. A Systematic Review. *Invest Educ Enferm*. 2022 Mar;40(1):e10. doi: 10.17533/udea.iee.v40n1e10. PMID: 35485623.
84. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X. et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021;397:220–32. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8.
85. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X. et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *The Lancet*. 2021;397:220–32. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8.

86. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The lancet*. 2020;395:497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
87. Huang Y, Pinto MD, Borelli JL, Mehrabadi MA, Abrihim H, Dutt N, COVID Symptoms, Symptom Clusters, and Predictors for Becoming a Long-Hauler: Looking for Clarity in the Haze of the Pandemic. *medRxiv*. 2021.
88. Hummel T., Whitcroft K. L., Andrews P. Position paper on olfactory and gustatory dysfunction. *Rhinology*. 2025;56(27):1-30.
89. Jordan RE, Adab P, Cheng KK. Covid-19: risk factors for severe disease. *BMJ*. 2020.
90. Kelly D. What Causes Long-Term Taste Loss After COVID? Study Identifies Molecular Defect in Taste Cells. *Chemical Senses*. 2026;51(2):102-111.
91. Kern RC. Chronic sinusitis and anosmia: pathologic changes in the olfactory mucosa. *Laryngoscope* 2000;110(7):1071-7.
92. Kim JS, Lee JY, Yang JW, Lee KH, Effenberger M, Szpirt W, Kronbichler A, Shin JI. Immunopathogenesis and treatment of cytokine storm in COVID-19. *Theranostics*. 2021 Jan 1;11(1):316-329. doi: 10.7150/thno.49713.
93. Klopfenstein T, Kadiane-Oussou NJ, Toko L, Royer PY, Lepiller Q, Gendrin V, et al. Features of anosmia in COVID-19. *Med Mal Infect* 2020; 50(5):436-9.
94. Kuba K, Yamaguchi T, Penninger JM. Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) in the Pathogenesis of ARDS in COVID-19. *Front Immunol*. 2021 Dec 22;12:732690. doi: 10.3389/fimmu.2021.732690.
95. Lamers MM, Beumer J, Van Der Vaart J, Knoops K, Puschhof J, Breugem TI. et al. SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. *Science*. 2020;369:50-54. doi: 10.1126/science.abc1669.
96. Landis BN, Hummel T. New evidence for high occurrence of olfactory dysfunctions within the population. *Am J Med*. 2006;119(1):91-92.
97. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, 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):2251-61.
98. Lecona OA, Arroyo-Valerio AG, Bueno-Hernández N, Carrillo-Ruíz JD, Ruelas L, Márquez-Franco R, et al. Risk factors contributing to infection with SARS-CoV-2 are modulated by sex. *PLoS One*. 2024 Feb 28;19(2):e0297901. doi: 10.1371/journal.pone.0297901.
 99. 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.
 100. Levinson R, Elbaz M, Ben-Ami R, Shasha D, Levinson T, Choshen G, et al. Anosmia and dysgeusia in patients with mild SARS-CoV-2 infection. *medRxiv* [preprint]. 2020.
 101. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2020;92(6):552-5.
 102. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2020;92(6):552-5.
 103. Li Z, Xu X, Yang M, Feng J, Liu C, Yang C. Role of angiotensin-converting enzyme 2 in neurodegenerative diseases during the COVID-19 pandemic. *Aging (Albany NY)*. 2020 Nov 10;12(23):24453-24461. doi: 10.18632/aging.103993.
 104. Liu D, Ahmet A, Ward L, Krishnamoorthy P, Mandelcorn ED, Leigh R. et al. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. 2013;9:30. doi: 10.1186/1710-1492-9-30.
 105. Luo X, Lv M, Zhang X, Estill J, Yang B, Lei R, et al.; COVID-19 evidence and recommendations working group. Clinical manifestations of COVID-19: An overview of 102 systematic reviews with evidence mapping. *J Evid Based Med*. 2022 Sep;15(3):201-215. doi: 10.1111/jebm.12483..

106. Macedo A. F., Setterud H., Meijer H., Lagali N. et al. Long-term ocular symptoms following COVID-19 linked to immune dysregulation, dysautonomia and peripheral neuropathy. *Nature Communications*. 2026;17(1):74858.
107. Magdy Beshbishy A, Oti VB, Hussein DE, Rehan IF, Adeyemi OS, Rivero-Perez N, et al. Factors Behind the Higher COVID-19 Risk in Diabetes: A Critical Review. *Front Public Health*. 2021 Jul 7;9:591982. doi: 10.3389/fpubh.2021.591982.
108. Manca R, De Marco M, Ince PG, Venneri A. Heterogeneity in Regional Damage Detected by Neuroimaging and Neuropathological Studies in Older Adults With COVID-19: A Cognitive-Neuroscience Systematic Review to Inform the Long-Term Impact of the Virus on Neurocognitive Trajectories. *Front Aging Neurosci*. 2021;13:646908. doi: 10.3389/fnagi.2021.646908.
109. Mandal S, Barnett J, Brill SE, Brown JS, Denny EK, Hare SS. et al. 'Long-COVID': a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalisation for COVID-19. *Thorax*. 2021;76:396-8. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-215818.
110. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020;77(6):1-9.
111. Maqbool I, Riaz M, Siddiqi UI, Channa JA, Shams MS. Social, economic and environmental implications of the COVID-19 pandemic. *Front Psychol*. 2023 Jan 24;13:898396. doi: 10.3389/fpsyg.2022.898396.
112. Menni C, Valdes AM, Freidin MB, Sudre CH, Nguyen LH, Drew DA, et al. Real-time tracking of self-reported symptoms to predict potential COVID19. *Nat Med* 2020;26(7): 1037-40.
113. Mirbeyk M, Saghaadeh A, Rezaei N. Geriatrics and COVID-19. *Adv Exp Med Biol*. 2021;1318:209-222. doi: 10.1007/978-3-030-63761-3_13.
114. Mo X, Jian W, Su Z, Chen M, Peng H, Peng P. et al. Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge. *European Respiratory Journal*. 2020;55:2001217. doi: 10.1183/13993003.01217-2020.

115. Moein ST, Hashemian SMR, Mansourafshar B, Khorram-Tousi A, Tabarsi P, Doty RL. Smell dysfunction: a biomarker for COVID-19. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2020; 10.1002/alr.22587.
116. Mori J, Takeuchi H, Asada T. Cognitive decline and taste identification impairment in early-stage Alzheimer's disease. *Scientific Reports.* 2024. Vol. 14. Art. 4321.
117. Murphy C, Schubert CR, Cruickshanks KJ, Klein BE, Klein R, Nondahl DM. Prevalence of olfactory impairment in older adults. *JAMA* 2002;288(18):2307-12.
118. Netland J, Meyerholz DK, Moore S, Cassell M, Perlman S. 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):7264-75.
119. NICE. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. Manchester: National Institute for Health and Care Excellence. 2020.
120. Nigrovic PA. COVID-19 cytokine storm: what is in a name? *Ann Rheum Dis.* 2021 Jan;80(1):3-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219448.
121. Nikolopoulou GB, Maltezou HC. COVID-19 in Children: Where do we Stand? *Arch Med Res.* 2022 Jan;53(1):1-8. doi: 10.1016/j.arcmed.2021.07.002.; Aslaner H, Benli AR, Şimşek E, Korkmaz Z. Prevalence of COVID-19 infection in asymptomatic school children. *Turk J Pediatr.* 2022;64(1):32-39. doi: 10.24953/turkjpmed.2021.4608.
122. Norvihoho LK, Yin J, Zhou ZF, Han J, Chen B, Fan LH, Lichtfouse E. Mechanisms controlling the transport and evaporation of human exhaled respiratory droplets containing the severe acute respiratory syndrome coronavirus: a review. *Environ Chem Lett.* 2023;21(3):1701-1727. doi: 10.1007/s10311-023-01579-1.
123. Ohla K., Veldhuizen M. G., Green T. A. A conformational mechanism of chronic parosmia and dysgeusia after SARS-CoV-2 infection. *Chemical Senses.* 2024;49:Art. bjae004.

124. Olde Rikkert MGM, Vingerhoets RW, van Geldorp N, de Jong E, Maas HAAM. Atypisch beeld van COVID-19 bij oudere patiënten [Atypical clinical picture of COVID-19 in older patients]. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2020 Apr 8;164:D5004. Dutch.
125. Oleszkiewicz A, Schriever VA, Croy I. Patient-reported chemosensory outcome measures: a systematic review. *Laryngoscope Investigative Otolaryngology.* 2024;9(2):e1192.
126. Oltra J, Ekström I, Larsson M, Yan J, Grande G, Laukka EJ. Olfactory dysfunction increases progression to dementia in cognitively impaired older adults: a 12-year population-based study. *GeroScience.* 2026;48:591-603. <https://doi.org/10.1007/s11357-025-01705-7>
127. ONS. Prevalence of ongoing symptoms following coronavirus (COVID-19) infection in the UK. In: Statistic OfN, editor. Newport. 2022.
128. Oran DP, Topol EJ. The proportion of asymptomatic SARS-CoV-2 infection. *Annals of Internal Medicine.* 2021.
129. Oran DP, Topol EJ. The Proportion of SARS-CoV-2 Infections That Are Asymptomatic: A Systematic Review. *Ann Intern Med.* 2021;174:655-62. doi: 10.7326/M20-6976.
130. Ortatatli M, Kilic Z, Pakdemirli A, Kenar L. Screening of asymptomatic covid-19 cases from the aspect of virus spread. *Acta Clin Croat.* 2024 Dec;63(3-4):513-517. doi: 10.20471/acc.2024.63.03-04.08.
131. Roland LT, Gurrola JG, 2nd, Loftus PA, Cheung SW, Chang JL. Smell and taste symptom-based predictive model for COVID-19 diagnosis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2020; 10.1002/alr.22602.
132. Salmon Ceron D, Hautefort C, Bequignon E, Corre A, Canoui-Poitaine F, Papon JF. Anosmia without Nasal Obstruction: A Pathognomonic Sign of COVID-19 Infection. Press Release, March 28, 2020.
133. Sharkova M, Chow E, Erickson T, Hocking JC. The morphological and functional diversity of apical microvilli. *J Anat.* 2023 Mar;242(3):327-353. doi: 10.1111/joa.13781.

134. Shkodina AD, Hrinko RM, Starchenko II. Modern conception as to the functional morphology of the olfactory system and its changes under the influence of some exogenous pollutants. *The Medical and Ecological Problems*. 2019;23(3-4):37-40.
135. Shydlovska TA, Bezeha MI, Volkova TV, Bezeha BM. Terminy vynyknennia i tryvalist skarh shchodo stanu sensorykh system u osib, yaki perekhvorily na COVID-19. *Otorynolaryholohiia*. 2024;2 (7):27-33.
136. Shydlovska TA, Kozak MS, Ovsianyk KV, Bezeha MI, Bezeha BM. Dani EEH u osib, yaki maiut sensorni rozlady vnaslidok COVID-19. *Ukrainskyi naukovo-medychnyi molodizhnyi zhurnal*. 2026;1(161)(dodatok):230-231.
137. Speth MM, Singer-Cornelius T, Obere M, Gengler I, Brockmeier SJ, Sedaghat AR. Olfactory dysfunction and sinonasal symptomatology in covid-19: prevalence, severity, timing, and associated characteristics. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2020;163(1):114-120.
138. Spinato G, Fabbris C, Polesel J, Cazzador D, Borsetto D, Hopkins C, et al. Alterations in Smell or Taste in Mildly Symptomatic Outpatients With SARS-CoV-2 Infection. *JAMA*. 2020;323(20):2089-90.
139. Sungnak W, Huang N, Bécavin C, Berg M, Queen R, Litvinukova M, et al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat Med* 2020; 26: 681-7.
140. Suter F, Wanner M, Menges D, Wicki A, Korol D, Rohrmann S. Impact of the COVID-19 Pandemic and Lockdown on Cancer Diagnoses Using Swiss Cantonal Cancer Registry Data. *Cancers (Basel)*. 2024 Oct 3;16(19):3381. doi: 10.3390/cancers16193381.
141. Suzuki M, Saito K, Min W. Identification of viruses in patients with postviral olfactory dysfunction. *Laryngoscope*. 2007;117:272-7.
142. Svitlychna Y, Shushliapina N, Kalimoldayev M, Bilichenko V, Nosova Y, Avrunin O, et al. Analysing the significance of olfactory disturbances and some diagnostic indicators in predicting the severity of SARS-CoV-2. *Proceedings*

- Volume 14009, Photonics Applications in Astronomy, Communications, Industry, and High Energy Physics Experiments 2025; 2025;140090E.
143. Svitlychna YV, Lupyr AV, Shushliapina NO. Clinical and diagnostic significance of oxidative stress in post-COVID olfactory dysfunction associated with acute rhinosinusitis. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. 2025;16(4):e25188.
 144. Szekanecz Z, Valyi-Nagy I. Post-acute COVID-19 syndrome. *Orv Hetil*. 2021;162:1067-78. doi: 10.1556/650.2021.32282.
 145. Tenforde MW, Kim SS, Lindsell CJ, Rose EB, Shapiro NI, Files DC. et al. Symptom Duration and Risk Factors for Delayed Return to Usual Health Among Outpatients with COVID-19 in a Multistate Health Care Systems Network - United States, March-June 2020. *Mmwr-Morbid Mortal W*. 2020;69:993–8. doi: 10.15585/mmwr.mm6930e1.
 146. Tostmann A, Bradley J, Bousema T, Yiek WK, Holwerda M, Bleeker-Rovers C, et al. Strong associations and moderate predictive value of early symptoms for SARS-CoV-2 test positivity among healthcare workers, the Netherlands, March 2020. *Euro Surveill*. 2020;25(16):2000508.
 147. Tretter F, McIntyre-Mills JJ, Smith GR. Toward a big picture of COVID-19. *Pharmacol Res Perspect*. 2022 Oct;10(5):e00996. doi: 10.1002/prp2.996.
 148. Trofin F, Nastase EV, Roșu MF, Bădescu AC, Buzilă ER, Miftode EG, et al. Inflammatory Response in COVID-19 Depending on the Severity of the Disease and the Vaccination Status. *Int J Mol Sci*. 2023 May 10;24(10):8550. doi: 10.3390/ijms24108550.
 149. Tudrej B, Sebo P, Lourdaux J, Cuzin C, Floquet M, Haller DM, et al. Selfreported loss of smell and taste in SARS-CoV-2 patients: primary care data to guide future early detection strategies. *J Gen Intern Med*. 2020;5:1-3.
 150. Uraki R, Korber B, Diamond MS. SARS-CoV-2 variants: biology, pathogenicity, immunity and control. *Nat Rev Microbiol*. 2026;24:828 <https://doi.org/10.1038/s41579-025-01255-x>.
 151. Vaira LA, Salzano G, Deiana G, De Riu G. Anosmia and Ageusia: Common Findings in COVID-19 Patients. *Laryngoscope* 2020; 130(7):1787.

152. 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):277-87.
153. Wallraven U, Lagenstein M. Microvascular Remodeling and Endothelial Dysfunction Across Post-COVID-19 and ME/CFS: Insights from the All Eyes on PCS Study. *medRxiv.* 2026.
154. Whitcroft KL, Cuevas M, Haehner A. Patterns of central cranial MRI findings in post-infectious chemosensory dysfunction. *European Radiology.* 2024;34(5):3144-52.
155. WHO. WHO COVID-19 Dashboard. Geneva: World Health Organization. 2020.
156. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) A Review. *Jama-J Am Med Assoc.* 2020;324:782-93. doi: 10.1001/jama.2020.12839.
157. Wilson DA, Best AR, Sullivan RM. Plasticity in the olfactory system: lessons for the neurobiology of memory. *Neuroscientist* 2004;10:513-524. doi: 10.1177/1073858404267048.
158. World Health Organization. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus. Geneva: WHO, 2022. WHO/2019-nCoV/Post_COVID-19_condition/2022.1.
159. Yan CH, Faraji F, Prajapati DP, Boone CE, DeConde AS. Association of chemosensory dysfunction and Covid-19 in patients presenting with influenza-like symptoms. *Int Forum Allergy Rhinol* 2020;10(7):806-13.
160. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clinical immunology.* 2020;215:108427. doi: 10.1016/j.clim.2020.108427.
161. Zarei M, Bose D, Nouri-Vaskeh M, Tajiknia V, Zand R, Ghasemi M. Long-term side effects and lingering symptoms post COVID-19 recovery. *Rev Med Virol.* 2021: e2289.

162. Zeng F, Deng G, Cui Y, Zhang Y, Dai M, Chen L, et al. A predictive model for the severity of COVID-19 in elderly patients. *Aging (Albany NY)*. 2020 Nov 10;12(21):20982-20996. doi: 10.18632/aging.103980.
163. Zhao S, Toniolo S, Hampshire A, Husain M. Effects of COVID-19 on cognition and brain health. *Trends Cogn Sci*. 2023 Nov;27(11):1053-1067. doi: 10.1016/j.tics.2023.08.008.
164. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395(10229):1054-62. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
165. Zysman M, Asselineau J, Saut O, Frison E, Oranger M, Maurac A, et al. Development and external validation of a prediction model for the transition from mild to moderate or severe form of COVID-19. *Eur Radiol*. 2023 Dec;33(12):9262-9274. doi: 10.1007/s00330-023-09759-x.

ДОДАТОК А

НАУКОВІ ПРАЦІ ЗДОБУВАЧА

Наукові статті, опубліковані у наукових виданнях, включених на дату опублікування до переліку наукових фахових видань України:

1. Безега Б.М. Наші спостереження щодо порушень нюхової функції при COVID-19. Оториноларингологія. 2022;5(3-4):71-76. DOI 10.37219/2528-8253-2022-3-71.

2. Шидловська ТА, Безега МІ, Волкова ТВ, Безега БМ. Порушення стану сенсорних систем – слухового і нюхового аналізаторів у пацієнтів, які перехворіли на COVID-19. Оториноларингологія. 2023;5(6):9-19. DOI 10.37219/2528-8253-2023-5-9.

3. Шидловська ТА, Козак МС, Овсяник КЮ, Волкова ТВ, Безега МІ, Безега БМ. Дані електроенцефалографії у осіб, які перехворіли на COVID-19, з урахуванням клінічного перебігу захворювання. Оториноларингологія. 2024;1(7):54-60. DOI 10.37219/2528-8253-2024-1-54.

4. Шидловська ТА, Безега МІ, Волкова ТВ, Безега БМ. Терміни виникнення і тривалість скарг щодо стану сенсорних систем у осіб, які перехворіли на COVID-19. Оториноларингологія. 2024;7(2):27-33. DOI 10.37219/2528-8253-2024-2-27.

5. Шидловська ТА, Безега МІ, Волкова ТВ, Безега БМ. Застосування спеціального опитувальника для виявлення ушкодження аналізаторних систем у хворих на COVID-19. Оториноларингологія. 2025;8(3-4):16-26. DOI 10.37219/2528-8253-2025-3-4-16.

6. Шидловська ТА, Козак МС, Овсяник КВ, Безега МІ, Безега БМ. Показники біоелектричної активності головного мозку за даними ЕЕГ у осіб, які перехворіли на COVID-19 і мають сенсорні розлади різного ступеня

вираженості. Оториноларингологія. 2025;8(6):12-20. DOI 10.37219/2528-8253-2025-6-12.

Наукові публікації, у яких додатково висвітлено результати дисертації:

1. Шидловська ТА, Безега МІ, Москалик ОЄ, Волкова ТВ, Безега БМ. Порухення аналізаторних систем та голосоутворення при COVID-19. IV Ukrainian-Polish congress “Innovative technologies in otorynolaryngology”, June 10, 2022. Український науково-медичний молодіжний журнал. 2022;130(2):30.

2. Шидловська Т.А., Безега М.І., Безега Б.М. Порухення слухової та нюхової функції при COVID-19. Proceedings of the V Ukraine-Polish Congress «Innovative technologies in otorhinolaryngology»; 2023 Apr 21-22; Kyiv. Kyiv; 2023, p. 89.

3. Шидловська Т.А., Безега Б.М. Порухення нюхової функції при COVID-19 з різним ступенем тяжкості клінічного перебігу захворювання. Український науково-медичний молодіжний журнал. (Спеціальний випуск). 2024;145(1):33-34.

4. Шидловська Т.А., Козак М.С., Овсяник К.Ю., Волкова Т.В., Безега М.І., Безега Б.М. Показники електроенцефалографії у осіб, які перехворіли на COVID-19, з різним ступенем тяжкості перебігу захворювання. Матеріали наук.-практ. конф. оториноларингологів України «Діагностика та лікування в отоларингології в сучасних умовах»; 2024 Вер 30-Жов 1; Івано-Франківськ. Київ; 2024, с. 135.

5. Шидловська Т.А., Безега М.І., Волкова Т.В., Безега Б.М. Скарги з боку аналізаторних систем у хворих на COVID-19 в період пандемії та після неї. Матеріали наук.-практ. конф. оториноларингологів України «Сучасні стратегії діагностики, лікування та реабілітації в оториноларингології»; 2025 Вер 29-30; Івано-Франківськ. Київ; 2025, с. 109.

ДОДАТОК Б

АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Заст. директора по науковій роботі

ДУ «Інститут отоларингології

ім. проф. О.С. Коломійченка

НАМН України

Самбур М.Б.

«25» 09 2025р.



АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** застосування спеціального структурованого анкетування для виявлення наявності, характеру та тривалості розладів нюху при COVID-19
2. **Установа, що пропонує впровадження:** ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України» Т. А. Шидловська, Б.М.Безега
3. **Джерело інформації:** матеріали науково-дослідної роботи
4. **Впроваджено:** лабораторія голосу і слуху, Центр кохлеарної імплантації
5. **Термін впровадження:** 2024-2025 рр.
6. **При проведенні яких робіт впроваджена пропозиція:** надання допомоги хворим з порушеннями нюхової функції
7. **Ефективність впровадження:** оцінка наявності, характеру та тривалості розладів нюху при COVID-19
8. **Зауваження, пропозиції:** немає

Відповідальний за впровадження:

Медичний директор

Гайдук В.Д.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Заст. директора по науковій роботі

ДУ «Інститут отоларингології

ім. проф. О.С. Коломійченка

НАМН України

Самбур М.Б.

«22» 10 2025р.



АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** оригінальна методика модифікованої електроенцефалографії з пред'явленням ольфакторних стимулів
2. **Установа, що пропонує впровадження:** ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України» Т. А. Шидловська, Б.М.Безега
3. **Джерело інформації:** матеріали науково-дослідної роботи
4. **Впроваджено:** лабораторія голосу і слуху, Центр кохлеарної імплантації
5. **Термін впровадження:** 2023-2025 рр.
6. **При проведенні яких робіт впроваджена пропозиція:** надання допомоги хворим з порушеннями нюхової функції
7. **Ефективність впровадження:** вдосконалення діагностики центральних розладів нюху
8. **Зауваження, пропозиції:** немає

Відповідальний за впровадження:

Медичний директор

Гайдук В.Д.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Заст. директора по науковій роботі

ДУ «Інститут отоларингології

ім. проф. О.С. Коломійченка

НАМН України

Самбур М.Б.

«24» 10 2025р.



АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** діагностика центральних розладів нюху з урахуванням даних електроенцефалографії
2. **Установа, що пропонує впровадження:** ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України» Т. А. Шидловська, Б.М.Безега
3. **Джерело інформації:** матеріали науково-дослідної роботи
4. **Впроваджено:** лабораторія голосу і слуху, Центр кохлеарної імплантації
5. **Термін впровадження:** 2023-2025 рр.
6. **При проведенні яких робіт впроваджена пропозиція:** надання допомоги хворим з порушеннями нюхової функції
7. **Ефективність впровадження:** вдосконалення діагностики центральних розладів нюху
8. **Зауваження, пропозиції:** немає

Відповідальний за впровадження:

Медичний директор

Гайдук В.Д. 

ЗАТВЕРДЖУЮ

Головний лікар КП «ПОКЛ
ім. М.В. Скліфосовського ПОР»

PhD Григорій ОКСАК



« _____ 2026 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** застосування спеціального структурованого анкетування для виявлення наявності, характеру та тривалості розладів нюху при COVID-19
2. **Установа, що пропонує впровадження:** ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України» Т. А. Шидловська, Б.М.Безега
3. **Джерело інформації:** матеріали науково-дослідної роботи
4. **Місце впровадження:** відділення отоларингології КП «ПОКЛ ім. М.В. Скліфосовського ПОР», м. Полтава, вул. Шевченка, 23.
5. **Строки впровадження:** 2026 рік.
6. **Форма впровадження:** у лікувально-діагностичний процес відділення отоларингології КП «ПОКЛ ім. М.В. Скліфосовського ПОР»
7. **Ефективність впровадження:** оцінка наявності, характеру та тривалості розладів нюху при COVID-19
8. **Зауважень та пропозицій:** немає.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри оториноларингології
з офтальмологією

Михайло БЕЗЕГА

ЗАТВЕРДЖУЮ

Перший проректор закладу вищої освіти
з науково-педагогічної роботи

Полтавського державного медичного
університету

д.мед.н., професор Валентин ДВОРНИК



2026 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** застосування спеціального структурованого анкетування для виявлення наявності, характеру та тривалості розладів нюху при COVID-19.
2. **Установа, що пропонує впровадження:** ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМІ України» Т. А. Шидловська, Б.М.Безега.
3. **Джерело інформації:**
 - Безега Б.М. Наші спостереження щодо порушень нюхової функції при COVID-19. Оториноларингологія. № 3-4 (5), 2022. с. 71-76.
 - Безега М.І., Лобурець В.В., Соннік Н.Б., Лобурець А.В. Упровадження цифрових технологій при опануванні клінічної дисципліни «Отоларингологія». «Сучасні цифрові технології та інноваційні методи навчання медичних кадрів», (2026; Полтава). Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні цифрові технології та інноваційні методи навчання медичних кадрів», 26 березн. 2026 р.– Полтава: ПДМУ, 2026. – С.14-16.
4. **Місце впровадження:** кафедра оториноларингології з офтальмологією Полтавського державного медичного університету; 36011, м. Полтава, вул. Шевченка, 23.
5. **Строки впровадження:** весняний семестр 2025-2026 навчальний рік.
6. **Форма впровадження:** у наукову роботу кафедри оториноларингології з офтальмологією при дослідженні порушень нюхової функції у пацієнтів з постковідним синдромом
7. **Ефективність впровадження:** оцінка наявності, характеру та тривалості розладів нюху при COVID-19.
8. **Зауваження та пропозиції:** немає.
9. Обговорено та затверджено на засіданні кафедри 19 лютого 2026 р. (протокол № 13)

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри оториноларингології
з офтальмологією

Михайло БЕЗЕГА

ЗАТВЕРДЖУЮ

Перший проректор закладу вищої освіти
з науково-педагогічної роботи

Полтавського державного медичного
університету

д.м.н., професор Валентин ДВОРНИК



2026 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** застосування спеціального структурованого анкетування для виявлення наявності, характеру та тривалості розладів нюху при COVID-19.
2. **Установа, що пропонує впровадження:** ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМІ України» Т. А. Шидловська, Б.М.Безега.
3. **Джерело інформації:** матеріали науково-дослідної роботи: *Порушення функції структур середнього вуха у хворих на COVID-19 з розладами слухової та нюхової функцій.*
4. **Місце впровадження:** кафедра оториноларингології з офтальмологією Полтавського державного медичного університету; 36011, м. Полтава, вул. Шевченка, 23.
5. **Строки впровадження:** весняний семестр 2025-2026 навчальний рік.
6. **Форма впровадження:** у наукову роботу кафедри оториноларингології з офтальмологією при дослідженні порушень нюхової функції у пацієнтів з постковідним синдромом
7. **Ефективність впровадження:** оцінка наявності, характеру та тривалості розладів нюху при COVID-19.
8. **Зауваження та пропозиції:** немає.
9. Обговорено та затверджено на засіданні кафедри 19 лютого 2026 р. (протокол № 13)

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри оториноларингології
з офтальмологією

Михайло БЕЗЕГА

ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ
 «ПРИВАТНА КЛІНІКА «БЕЗЕГА І К»
 адреса: Україна, 36021, м. Полтава, вул. Київське Шосе, буд. 56-Б,
 код ЄДРПОУ 37914696,
 п/р IBAN: UA523052990000026005021201455 в АТ КБ «ПриватБанк»
 тел.: (050) 404-46-47, ел. пошта: bezega_clinic@ukr.net

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор ЛДЦ «Приватна клініка «Безега і К»

Наталія БЕЗЕГА

«09»

2026 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** застосування спеціального структурованого анкетування для виявлення наявності, характеру та тривалості розладів нюху при COVID -19
2. **Установа, що пропонує впровадження:** ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України» Т.А. Шидловська, Б.М. Безега
3. **Джерело інформації:** матеріали науково-дослідної роботи
4. **Місце впровадження:** відділення отоларингології ЛДЦ «Приватна клініка «Безега і К»
5. **Строки впровадження:** 2026 рік
6. **Форма впровадження:** у лікувально-діагностичний процес відділення отоларингології ЛДЦ «Приватна клініка «Безега і К»
7. **Ефективність впровадження:** оцінка наявності, характеру та тривалості розладів нюху при COVID -19
8. **Зауважень та пропозицій:** немає

Завідувач відділення оториноларингології

Запорожченко М.М.