

УДК 616.28–008.14

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.17.7.2021.245560>

Тріщинська М.А., Кононов О.Є.

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

## Патогенетичні механізми сенсоневральної втрати слуху в пацієнтів з COVID-19 і методи їх корекції

**Резюме.** У статті описані основні патогенетичні механізми розвитку гострої сенсоневральної втрати слуху, у тому числі інфекційного генезу. Розглянуто можливі чинники й механізми розвитку сенсоневральної втрати слуху на фоні коронавірусної інфекції, спричиненої вірусом SARS-CoV-2. Описані випадки зниження слуху в пацієнтів з COVID-19. Наведений патогенетично обґрунтований терапевтичний підхід у лікуванні таких пацієнтів, що заснований на оптимізації ацетилхолінової нейромедіації в структурах головного мозку, які беруть участь у проведенні й сприйнятті слухового імпульсу.

**Ключові слова:** COVID-19; SARS-CoV-2; гостра сенсоневральна втрата слуху; холіну альфосцерат (L-альфа-гліцерилфосфорилхолін); Медотилін

### Вступ

У 2019 році гостра коронавірусна інфекція, або хвороба (coronavirus disease 2019 (COVID-19)), спричинена SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; коронавірус, що викликає тяжкий гострий респіраторний синдром), поширилася по всьому Китаї, а згодом і в усьому світі. Так, 30 січня 2020 року Всесвітня організація охорони здоров'я (ВОЗ) офіційно оголосила епідемію COVID-19 як надзвичайну ситуацію в галузі охорони здоров'я, що має міжнародне значення [9, 42, 64]. Повідомлялося, що вірус передається через краплі в повітрі й прямий контакт із продовженням періоду інкубації від 2–7 днів до 14 днів [11, 23, 28, 40, 48].

Звертає на себе увагу той факт, що COVID-19 може перебігати безсимптомно приблизно в третині випадків, що прискорює поширення хвороби [8, 36, 59]. Більшість людей, заражених SARS-CoV-2, мали легкі або помірно виражені симптоми ураження органів дихання й одужували, не вимагаючи спеціального лікування. Але в певній частині хворих на COVID-19 розвивалася тяжка пневмонія, що викликала дихальну недостатність і, з великою імовірністю, смерть [5, 9, 42]. Найпошире-

ніші симптоми, що супроводжують COVID-19, включають лихоманку, кашель, біль у горлі, головний біль, м'язовий біль, діарею і задишку. Також у спектр найпоширеніших симптомів були включені порушення смаку й запаху [37, 46, 53].

Літні люди та люди із соматичними захворюваннями більш сприйнятливі до інфекції і схильні до серйозних наслідків, що можуть бути пов'язані з гострим респіраторним дистрес-синдромом (SARS) і цитокіновим штормом [9, 19, 42].

Відомо, що SARS-CoV-2 викликає такі неврологічні симптоми, як аносмія, зниження смаку, параліч м'язів обличчя, ураження інших черепно-мозкових нервів і гостра сенсоневральна втрата слуху (ГСНВС) [4, 18, 32, 38]. Під час попереднього спалаху SARS-CoV повідомлялося про зв'язок коронавірусної інфекції з втратою нюху й смаку через ураження нервової системи [20, 51]. Жодних повідомлень про ГСНВС, що викликає SARS-CoV, у літературі раніше не з'являлося. З урахуванням літературних даних щодо коронавірус-асоційованої ГСНВС були проведені дослідження, що мали на меті вивчити наявність SARS-CoV-2 у пацієнтів з ГСНВС

під час пандемії. Під час дослідження було виявлено, що єдиним проявом захворювання COVID-19 може бути ГСНВС [46]. Досі невідомо, як впливає COVID-19 на слухову систему — безпосередньо чи опосередковано (виражена запальна реакція або гіпоксія та інтоксикація). Тому це дослідження літератури було проведене для актуалізації проблеми впливу нової вірусної інфекції на слухову систему. Було виявлено, що пацієнти з підтвердженим COVID-19 гірше сприймали сигнал на високих частотах при аудіометричному дослідженні порівняно з особами контрольної групи. Отже, було виявлено, що коронавірусна інфекція може впливати на функцію волоскових клітин, незважаючи на відсутність клінічних проявів інфекції. Механізм цього впливу потребує подальшого вивчення [42].

Гостра сенсоневральна втрата слуху визначається як втрата слуху на 30 дБ і більше щонайменше в трьох послідовних частотах, що розвинулася протягом 3 днів [7]. Це відносно поширена патологія, що спостерігається в усьому світі з частотою 5–160 випадків на 100 000 осіб щороку [16]. У більшості випадків етіологія втрати слуху не встановлюється, але до етіологічних чинників належать різні патології, включно з вірусними, імуніопосередкованими процесами, що запускають оксидативний стрес і оклюзію судин [18, 26, 61].

Кілька вірусів можуть спричинити зниження слуху, зокрема такі, як вірус простого герпесу, цитомегаловірус, вірус імунodefіциту людини, вірус гепатиту, вірус кору, вірус краснухи, паротиту, вірус Lassa та ентеровіруси [18, 38].

Відомо декілька механізмів, які можуть обумовлювати ГСНВС, пов'язану з вірусними інфекціями: неврит кохлеарних нервів, спричинений вірусом; кохлеїт унаслідок вірусної інфекції внутрішнього вуха із залученням вушної раковини, перилімфатичних тканин унаслідок реакції на запальний процес, що виникає в результаті перехресного утворення антигенів до вірусу (автоімунного процесу) [57]. Віруси можуть викликати індукційну втрату слуху внаслідок безпосереднього залучення структур внутрішнього вуха або опосередковано — через спинномозкову рідину [12, 24, 44, 46, 62].

При цьому зниження слуху, викликане цими вірусами, може бути вродженим або набути, одностороннім або двостороннім. Деякі вірусні інфекції можуть безпосередньо пошкодити структури внутрішнього вуха (волоскові клітини кортієва органа), наприклад кір. Інші можуть викликати запальні реакції, які потім спричиняють вказану симптоматику, а ще інші можуть підвищити сприйнятливості до бактеріальної чи грибкової інфекції, що призведе до зниження слуху або індукції імуніопосередкованого ушкодження [2, 3, 6, 31, 42]. Як правило, викликана вірусом втрата слуху є сенсоневральною, хоча після зараження певними вірусами можна помітити кондуктивну й змішану втрату слуху. Іноді відновлення слуху після цих інфекцій може відбуватися спонтанно [1–3, 6, 42].

Зазвичай віруси викликають сенсоневральну втрату слуху, проте для отосклерозу також запропонована

вірусна етіологія. Зараження ВІЛ може призвести до кондуктивної втрати слуху через бактеріальні й грибкові інфекції, що активізуються після імуніосупресії, викликані цим вірусом [13].

Як уже зазначалося, спектр клінічних реакцій на SARS-CoV-2 надзвичайно широкий. Хоча більшість пацієнтів з COVID-19 мають легкі симптоми ураження верхніх дихальних шляхів, а потім одужують, у деяких інфікованих пацієнтів розвиваються пневмонія, гострий респіраторний дистрес-синдром, поліорганна недостатність і смерть. Підказками щодо патогенезу тяжкого COVID-19 можуть бути системне запалення (гіперзапалення, або цитокиновий шторм) і тромбоз (активація коагуляційного гемостазу), що спостерігається в інфікованих пацієнтів. Вважається, що COVID-19 — тяжке мікросудинне захворювання, при якому коронавірусна інфекція активує ендотеліальні клітини, що викликає екзоцитоз, швидку судинну реакцію, яка запускає ендотеліт, мікросудинне запалення і тромбоз [15]. Як артеріальна, так і венозна тромбоемболія типова для пацієнтів з тяжкою формою COVID-19. Частота венозних тромбоемболічних подій у пацієнтів з COVID-19, які надходять у відділення інтенсивної терапії, становить від 20 до 35 %, глибокий венозний тромбоз був виявлений у 70–100 % пацієнтів, які померли від COVID-19 [35]. Крім того, артеріальний тромбоз, що призводить до інсульту або інфаркту міокарда, трапляється приблизно в 4–6 % пацієнтів з COVID-19, госпіталізованих до відділення інтенсивної терапії. Пацієнти з тяжким COVID-19 часто мають лабораторні результати, які узгоджуються зі станом гіперкоагуляції, що свідчить про поширений тромбоз і фібриноліз, а саме підвищений рівень D-димеру, фактора фон Віллебранда (ФВБ) і фактора VIIIa. У цих пацієнтів також виявляється гіперзапальний стан, або цитокиновий шторм, що характеризується підвищеним рівнем маркерів запалення, таких як С-реактивний білок та інтерлейкін-6, які пов'язані з тяжкістю пневмонії і смертністю [15].

Ушкодження ендотелію є основним механізмом, з яким можна пов'язати запалення й тромбоз при тяжкій формі COVID-19. Автопсія показала, що обидва стани — ендотеліальне запалення (ендотеліт) і мікросудинний тромбоз — є поширеними, зокрема, у дрібних судинах легень, нирок, серця й печінки [55]. Крім того, рівні ФВБ, що виділяється з ендотеліальних клітин після пошкодження судин, і Р-селектину, який також виділяється з активованих ендотеліоцитів, помітно підвищені в пацієнтів з COVID-19 [25, 27]. Високий рівень ФВБ, підвищений рівень Р-селектину, мікросудинний тромбоз і запалення мікросудин можуть бути універсальними механізмами тромботичних ускладнень при COVID-19 [45]. Вважається, що SARS-CoV-2 викликає унікальну ендотеліальну відповідь, ендотеліальний екзоцитоз, який одночасно активує два паралельні шляхи — мікросудинне запалення й мікросудинний тромбоз, що в кінцевому підсумку призводить до гіперзапалення й дифузного тромбозу, характерних для тяжкого COVID-19. Екзоцитоз — це швидка секреторна реакція

на ушкодження, пов'язана з різноманітними агоністами рецепторів на поверхні ендотеліальних клітин, що викликає злиття ендотеліальних гранул з ендотеліальною мембраною і вивільнення вмісту гранул у кров [15]. Ендотеліальні гранули містять ФВБ, Р-селектин та інші прозапальні цитокини. Під час екзоцитозу ендотеліальні клітини вивільняють ФВБ, який опосередковує активізацію тромбоцитів і залучення їх до агрегації. Додатково в результаті екзоцитозу ендотеліальні клітини експресують Р-селектин, він опосередковує прилипання лейкоцитів до судинної стінки. Р-селектин і ФВБ не лише зберігаються разом у гранулах, вони також взаємодіють, сприяючи тромбозу. Синергетичний зв'язок між Р-селектином і ФВБ може призвести до паралельної активації запального й тромботичного процесів, що характерні для тяжких випадків COVID-19 [15].

Існує кілька механізмів, за допомогою яких SARS-CoV-2 може активувати ендотеліальний екзоцитоз. Перша можливість полягає в тому, що SARS-CoV-2 безпосередньо активує екзоцитоз, зв'язуючись з ендотеліальною поверхнею через рецептор, такий же, як для ангіотензинперетворюючого ферменту 2 (АПФ-2). Друга можливість полягає в тому, що SARS-CoV-2 діє опосередковано, викликаючи прозапальну реакцію, яка, у свою чергу, активує екзоцитоз. Третя можливість полягає в тому, що SARS-CoV-2 безпосередньо проникає в ендотеліальні клітини й активує їх. Ендотеліальний екзоцитоз активує лейкоцити й прилипання тромбоцитів до капілярів, що веде до мікросудинної обструкції, мікротромбозу й запалення судин [15]. Усе це, а також системна гіпоксія внаслідок ураження легень, стає основою для розвитку гіпоксії та ішемії в нервових структурах і рецепторах слухового апарату.

Хоча темпи досліджень нового коронавірусу, SARS-CoV-2, вражаюче швидкі, ми ще багато не знаємо про збудник. Одним з актуальних питань є потенційні довгострокові наслідки для здоров'я людей, які переохворіли. Наприклад, унаслідок дії коронавірусу може розвиватися тривала або, можливо, постійна аносмія [30]. Також можуть бути довгострокові наслідки для здоров'я для різних органів поза дихальною системою [41]. Загальновідомо, що віруси, які викликають кір і паротит, можуть спричинити втрату слуху. Також ураження слухового нерва може бути пов'язане із синдромом Гієна — Барре, останній має відому асоціацію з коронавірусом [49].

Слід зауважити, що звуко-вестибулярні симптоми на фоні COVID-19 були різноманітними й включали втрату слуху (кондуктивну й сенсоневральну), шум у вухах, ротаційне запаморочення, зовнішній отит і невизначений біль у вусі [33].

## Обговорення

Сучасні дані свідчать про необхідність тестування за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) для виявлення SARS-CoV-2 у пацієнтів, які перебувають в амбулаторних умовах оториноларингологічної клініки з єдиним проявом COVID-19 — сенсоневральною втратою слуху.

Важливим наслідком ідентифікації COVID-19 як етіологічного чинника ГСНВС є вибір правильної стратегії лікування, максимальні шанси на клінічне одужання й мінімальний ризик ускладнень. Кортикостероїди відіграють ключову роль у лікуванні ГСНВС [29]. З іншого боку, при інфекції, що спричинена новим вірусом, як і при багатьох інших вірусних інфекціях, використання кортикостероїдів може бути пов'язане з ризиком збільшення тяжкості захворювання й спричиняє затримку вірусного кліренсу [46, 58].

З огляду на неврологічну тропність SARS-CoV-2 існує кілька повідомлень, що стосуються багатьох неврологічних проявів, але не ГСНВС. Л. Мао і співавт. [37] повідомили про пацієнтів, які мали лише неспецифічні неврологічні симптоми: запаморочення, атаксію або інсульт без розладів функції нюху або смаку; невралгію через ураження периферичного відділу черепного нерва. Автор наголосив на необхідності високого рівня пильності й оцінки неврологічних проявів у контексті епідемії SARS-CoV-2 для ранньої діагностики й профілактики поширення інфекції. Той самий підхід може застосовуватися і до тих, хто має ГСНВС як єдиний симптом [22, 43]. В одному спостереженні за хворими на COVID-19 в одного з п'яти (20 %) пацієнтів були симптоми ГСНВС без попередніх факторів ризику щодо втрати слуху. Цей результат важливий тим, що він показує: інфіковані пацієнти також можуть виявлятися в клініках із симптомами, які відрізняються від визначених у літературі раніше [46].

Була переглянута література згідно з бажаними елементами пошуку для систематичного огляду й метааналізу (PRISMA) [21, 34, 42, 47, 50]. Систематичний огляд літератури був проведений з використанням бази даних EMBASE і PubMed з 1950 р. по липень 2020 р. за такими ключовими словами, як: «втрата слуху», «COVID-19», «коронавірус», «сенсоневральна втрата слуху». Незважаючи на значну кількість публікацій про COVID-19 і клінічні прояви, пов'язані з вірусом, бракує даних відносно взаємозв'язку між COVID-19 і порушенням слуху. Втрата слуху й шум у вухах — симптоми, що були помічені в пацієнтів як з COVID-19, так і з вірусом грипу [60, 63]. Перший випадок, коли згадується сенсоневральна втрата слуху в SARS-CoV-2-позитивного пацієнта, був у квітні 2020 р. [50]. Були описані ще два випадки гострої сенсоневральної втрати слуху в SARS-CoV-2-позитивних пацієнтів з відсутністю проблем зі слухом в анамнезі [21, 47]. У дослідженні О. Кіліс і співавт. [34] проводили ПЛР у п'ятьох пацієнтів із сенсоневральною втратою слуху. У одного з п'яти пацієнтів було виявлено SARS-CoV-2, і пацієнти не мали інших нових симптомів, крім ГСНВС. Слід зазначити, що чутливість SARS-CoV-2-тестування за допомогою ПЛР сильно відрізняється залежно від тесту — нещодавній огляд літератури показав чутливість методу від 32 до 98 % залежно від місця і якості зразка, стадії захворювання й розмноження та кліренсу вірусу [56]. Отже, можливо, що ще більша частка хворих із сенсоневральною втратою слуху, яких спостерігали О. Кіліс і співавт., була інфікована SARS-CoV-2. Нарешті, М. Mustafa та співавт.

[42] виміряли затриману викликану отоакустичну емісію (ЗВОАЕ) у 20 пацієнтів без симптомів COVID-19, які були SARS-CoV-2-позитивними, і 20 контрольних пацієнтів і виявили, що SARS-CoV-2-позитивні пацієнти мали суттєво гірші високочастотні пороги чистої аудіометрії та амплітуди ЗВОАЕ. Це вказує на потенційний взаємозв'язок між COVID-19 і кохлеарним ураженням. Результати дослідження показали, що інфекція COVID-19 мала шкідливий вплив на волоскові клітини равлика. Більше того, відсутність основних симптомів не гарантує здорову кохлеарну функцію. Пошкодження зовнішніх волоскових клітин асоціюється зі зменшеною амплітудою ЗВОАЕ в тестовій групі порівняно з контрольною групою [42].

Незважаючи на невелику кількість досліджень, важливо розглянути можливість взаємозв'язку між COVID-19 і ГСНВС. Гістопатологічні дослідження пацієнтів із ГСНВС показали втрату волоскових і підтримуючих клітин кортієвого органа без запального клітинного інфільтрату, припускаючи, що патологія ідіопатичної ГСНВС може бути пов'язана з клітинним стресом [39]. Відомо, що SARS-CoV-2 зв'язується з рецепторами АПФ-2, які присутні на альвеолярних епітеліальних клітинах та ендотеліоцитах. Нещодавно також було виявлено, що він виявляється в епітелії клітин середнього вуха, а також *stria vascularis* і спіральних гангліях в інфікованих мишей [52]. Крім того, SARS-CoV-2 викликає запальний процес і збільшення рівня цитокінів, таких як фактор некрозу пухлини, інтерлейкін-1 та інтерлейкін-6 [54]. Пряме проникнення в равлик і запалення, що спричиняють стресовий стан волоскових клітин, — це механізми, що можуть бути залучені при стійкій сенсоневральній втраті слуху й можуть мати значення у випадку SARS-CoV-2-інфекції. Враховуючи поширеність вірусу в популяції і значну захворюваність на втрату слуху, важливо дослідити цю проблему в майбутньому [14, 26].

Досі не зрозуміло, чим характеризуються випадки втрати слуху й шуму в вухах безпосередньо внаслідок дії SARS-CoV-2-інфекції або які диференційні ознаки порівняно з багатьма можливими причинами втрати слуху, пов'язаними з ототоксичною дією [17] місцевих або системних інфекцій, судинних розладів та аутоімунних захворювань [10, 33].

Пошкодження слухової системи, що є вторинними відносно вірусних інфекцій, як правило, є інтракохлеарними; однак деякі віруси можуть впливати і на стовбур мозку, а саме слухові ядра й внутрішньомозкові шляхи. Механізми ураження периферичної слухової системи можуть включати пряме вірусне пошкодження кортієвого органа, стрії *vascularis* або спірального ганглія; імуноопосередковані пошкодження, коли імунною системою пацієнта формуються антитіла проти експресованих вірусом білків (цитомегаловірус); та імунодефіцит, що призводить до вторинної бактеріальної інфекції вуха (до вірусу кору ефективність імунітету людини варіабельна) [1, 42].

Отже, надзвичайно важливою є не тільки своєчасна діагностика етіологічного чинника для призначення

патогенетичного лікування. На нинішньому етапі розвитку науки ми не завжди можемо вплинути на пусковий механізм, але можемо підвищити адаптивні властивості слухової системи, нервових структур, зважаючи на універсальні механізми розвитку процесу ушкодження, навіть незалежно від причини. При цьому важливо мати у своєму арсеналі універсальні препарати, які дають сприятливий ефект без суттєвих побічних впливів. Так, коли припускається ураження периферичних і/або центральних структур слухової системи, доцільним є використання препаратів з мембраностабілізуючою і трофічною дією за рахунок балансування нейромедіації ацетилхоліну, зокрема препарату холіну альфосцерату (СА) Медотиліну.

Холіну альфосцерат (L-альфа-гліцерилфосфорилхоліні), напівсинтетичне похідне фосфатидилхоліну, є поширеним попередником ацетилхоліну в мозку [65]. Як повідомляється, СА покращує пам'ять і пізнання в пацієнтів з хворобою Альцгеймера та інсультом [65]. Його нейропротекторні ефекти були зареєстровані в експериментальних моделях не тільки з хворобою Альцгеймера, але й інсульту та черепно-мозкової травми. Крім того, у кількох дослідженнях повідомлялося про спрямований вплив СА на когнітивні функції [65]. Слід зауважити, що ацетилхолін є еферентним нейромедіатором у медіальному оливкокохлеарному ядрі, що секретується в зовнішні волоскові клітини для еферентного гальмування. Отримана в результаті гіперполяризація зовнішніх волоскових клітин дозволяє розрізняти звуки на тлі фонового шуму й мати диференційовану частотну роздільну здатність [65]. Крім того, з огляду на більш високий рівень центральної слухової обробки порівняно з медіальними колінчастими тілами, у слуховому таламусі кодування, відкриття «воріт» і передача слухової інформації слуховій корі й лімбічним структурам відбувається також за участі ацетилхоліну [65]. Що підтверджує наше припущення про надзвичайно важливе значення оптимізації ацетилхолінової нейромедіації та обміну для підтримки в належному стані функції слухової системи й когнітивної сфери.

Беручи до уваги холінергічну нейромедіацію в таламокортикальних нейронах медіального колінчастого тіла, які відіграють ключову роль як основні синаптичні станції в центральній слуховій обробці, а також зв'язок між погіршенням слуху й зниженням пізнання, ми припускаємо, що СА сприятиме покращенню розпізнавання мовлення в пацієнтів із ГСНВС, а також сприятиме відновленню втраченої слухової функції в цілому, що може запобігти хронізації процесу, наскільки це можливо. У нашій країні препарат СА присутній на ринку під торговою назвою Медотилін.

## Висновки

Слід пам'ятати, що неспецифічні симптоми, такі як ГСНВС, можуть бути єдиною ознакою, за допомогою якої можна розпізнати COVID-19. Усвідомлення такого неспецифічного дебюту в пацієнтів з COVID-19 має вирішальне значення в цей пандемічний період для запобігання поширенню інфекції шляхом ізоляції і вчас-



ного початку лікування, спрямованого на COVID-19, та уникнення потенційно шкідливого лікування ГСНВС, що включає преднізолон [46].

Понад 1 з 10 дорослих людей із COVID-19 повідомляють про зміну стану функції слуху під час опитування через вісім тижнів після виписки з лікарні. Як зазначалось у нашому систематичному огляді, є необхідність у якісних дослідженнях для визначення гострих і тимчасових наслідків COVID-19, а також віддалених ризиків для вестибулокохлеарної системи. Спостереження за пацієнтами після COVID-19 може дати цінну інформацію про наслідки цього руйнівного захворювання [33].

Більше того, COVID-19 може мати шкідливий вплив на функцію кохлеарних волоскових клітин, незважаючи на те, що хвороба перебігала безсимптомно. Механізм цієї дії потребує подальших досліджень [42].

**Конфлікт інтересів.** Не заявлений.

## Список літератури

1. Abramovich S., Prasher D.K. *Electrocochleography and brainstem potentials in Ramsay Hunt syndrome*. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1986. 112(9). 925-8.
2. Adler S.P. *Congenital cytomegalovirus screening*. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2005. 24(12). 1105-6.
3. Al Muhaimed H., Zakzouk S.M. *Hearing loss and herpes simplex*. *J. Trop. Pediatr.* 1997. 43(1). 20-4.
4. Almfarrrij I., Uus K., Munro K.J. *Does Coronavirus Affect the Audio-Vestibular System? A Rapid Systematic Review*. *International Journal of Audiology.* 2020. 59(7). 487-491. doi: 10.1080/14992027.2020.1776406.
5. Arabi Y.M., Balkhy H.H., Hayden F.G., Bouchama A., Luke T., Baillie J.K. et al. *Middle East respiratory syndrome*. *N. Engl. J. Med.* 2017. 37. 584-94.
6. Budzilovich G.N., Lieberman A.N. *Herpes zoster oticus and facial paralysis (Ramsay Hunt syndrome)*. *Clinicopathologic study and review of literature*. *J. Neurol. Sci.* 1973. 20(2). 149-59.
7. Byl F.M. *Sudden hearing loss: eight years' experience and suggested prognostic table*. *Laryngoscope.* 1984. 94. 647-61.
8. Cao Y., Liu X., Xiong L., Cai K. *Imaging and clinical features of patients with 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis*. *J. Med. Virol.* 2020. doi: <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.25822>.
9. Cao Q.-D., Hong Z.-S., Tan Y.-Y., Chen S.-D., Jin H.-J., Tan K.-S., Wang D.-Y. et al. *The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak — an update on the status*. *Mil. Med. Res.* 2020. 7. 11. [https://www.researchgate.net/publication/339925460\\_The\\_origin\\_transmission\\_and\\_clinical\\_therapies\\_on\\_coronavirus\\_disease\\_2019\\_COVID19\\_outbreak\\_an\\_update\\_on\\_the\\_status](https://www.researchgate.net/publication/339925460_The_origin_transmission_and_clinical_therapies_on_coronavirus_disease_2019_COVID19_outbreak_an_update_on_the_status), Accessed date: 3 April 2020.
10. Carfi A., Bernabei R., Landi F. *Persistent Symptoms in Patients after Acute COVID-19*. *Journal of the American Medical Association.* 2020. 9. doi: 10.1001/jama.2020.12603.
11. Carlos W.G., Dela Cruz C.S., Cao B., Pansnick S., Jamil S. *Novel Wuhan (2019-nCoV) coronavirus*. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020. 201. P7-8. doi: <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.2014P7>.
12. Cashman K.A., Wilkinson E.R., Zeng X., Cardile A.P., Face-mire P.R., Bell T.M. et al. *Immunemediated systemic vasculitis as the proposed cause of sudden-onset sensorineural hearing loss following lassa virus exposure in cynomolgus macaques*. *mBio.* 2018. 9. e01896-e1918.
13. Chandrasekhar S.S., Connelly P.E., Brahmabhatt S.S., Shah C.S., Kloser P.C., Baredes S. *Otologic and audiology evaluation of human immunodeficiency virus infected patients*. *Am. J. Otolaryngol.* 2000. 21(1). 1-9.
14. Chandrasekhar S.S., Tsai Do B.S., Schwartz S.R. et al. *Clinical practice guideline: sudden hearing loss (update) executive summary*. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2019. 161. 195-210.
15. Lowenstein C.J., Solomon S.D. *Severe COVID-19 is a Microvascular Disease*. *Circulation.* 2020. 142. 1609-1611. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050354.
16. Chen X., Fu Y.-Y., Zhang T.-Y. *Role of viral infection in sudden hearing loss*. *J. Int. Med. Res.* 2019. 47. 2865-72.
17. Ciorba A., Corazzi V., Skarzynski P.H., Skarzynska M.B., Bianchini C., Pelucchi S., Hatzopoulos S. *Don't Forget Ototoxicity During the SARS-CoV-2 (Covid-19) Pandemic*. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology.* 2020. 34. 1-3. doi: 10.1177/2058738420941754.
18. Cohen B.E., Durstenfeld A., Roehm P.C. *Viral causes of hearing loss: a review for hearing health professionals*. *Trends Hear.* 2014. 18. doi: 10.1177/2331216514541361.
19. *Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: Increased transmission in the EU/ EEA and the UK — seventh update, 25 March 2020*. Stockholm: ECDC, 2020. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control, 2020.
20. de Haro-Licer J., Roura-Moreno J., Vizitiu A., González-Fernández A., González-Ares J.A. *Long term serious olfactory loss in colds and/or flu*. *Acta Otorrinolaringol. Esp.* 2013. 64. 331-8.
21. Degen C., Lenarz T., Willenborg K. *Acute profound sensorineural hearing loss after COVID-19 pneumonia*. *Mayo Clin. Proc.* 2020. 95. 1801-3.
22. Desforges M., Favreau D.J., Brison E., Desjardins J., Meessen-Pinard M., Jacomy H. et al. *Human coronavirus: respiratory pathogens revisited as infectious neuroinvasive, neurotropic, and neurovirulent agents*. CRC Press, 2013. P. 93-122.
23. Duarte R., Furtado I., Sousa L., Carvalho C.F.A. *The 2019 novel coronavirus (2019-nCoV): novel virus. old challenges*. *Acta Med Port* 2020. doi: <http://dx.doi.org/10.20344/amp.13547>.
24. Esaki S., Goshima F., Kimura H., Ikeda S., Katsumi S., Kabaya K., et al. *Auditory and vestibular defects induced by experimental labyrinthitis following herpes simplex virus in mice*. *Acta Otolaryngol* 2011. 131. 684-91.
25. Escher R., Breakey N., Lämmle B. *Severe COVID-19 infection associated with endothelial activation*. *Thromb Res.* 2020. 190. 62. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.014.
26. Koumpa F.S., Forde C.T., Manjaly J.G. *Sudden irreversible hearing loss post COVID-19*. *BMJ Case Rep.* 2020. 13. e238419. doi: 10.1136/bcr-2020-238419.
27. Goshua G., Pine A.B., Meizlish M.L., Chang C.H., Zhang H., Bahel P., Baluha A., Bar N., Bona R.D., Burns A.J. et al. *Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study*. *Lancet Haematol.* 2020. 7. e575-e582. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30216-7.
28. Gralinski L.E., Menachery V.D. *Return of the coronavirus: 2019-nCoV*. *Viruses.* 2020. 12. 135.
29. Hara J.H., Zhang J.A., Gandhi K.R., Flaherty A., Barber W., Leung M.A. et al. *Oral and intratympanic steroid therapy for idio-*

- pathic sudden sensorineural hearing loss. *Laryngoscope Investig. Otolaryngol.* 2018. 3. 73-7.
30. Hopkins C., Surda P., Whitehead E., Kumar B.N. Early Recovery following New Onset Anosmia during the COVID-19 Pandemic — An Observational Cohort Study. *Journal of Otolaryngology-Head & Neck Surgery.* 2020. 49. 1-6. doi: 10.1186/s40463-020-00423-8.
31. Karosi T., Konya J., Petko M., Sziklai I. Histologic otosclerosis is associated with the presence of measles virus in the stapes footplate. *Otol. Neurotol.* 2005. 26(6). 1128-33.
32. Kennedy P.G. Herpes simplex virus type 1 and Bell's palsy — a current assessment of the controversy. *J. Neurovirol.* 2010. 16. 1-5.
33. Munro K.J., Uus K., Almufarrij I., Chaudhuri N., Yioe V. Persistent self-reported changes in hearing and tinnitus in post-hospitalisation COVID-19 cases. *International Journal of Audiology.* 2020. DOI: 10.1080/14992027.2020.1798519.
34. Kilic O., Kalcioğlu M.T., Cag Y. et al. Could sudden sensorineural hearing loss be the sole manifestation of COVID-19? An investigation into SARS-CoV-2 in the etiology of sudden sensorineural hearing loss. *Int. J. Infect. Dis.* 2020. 97. 208-11.
35. Klok F.A., Kruip M.J.H.A., van der Meer N.J.M., Arbous M.S., Gommers D., Kant K.M., Kaptein F.H.J., van Paassen J., Stals M.A.M., Huisman M.V. et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: an updated analysis. *Thromb. Res.* 2020. 191. 148-150. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.041.
36. Lai C.C., Shih T.P., Ko W.C., Tang H.J., Hsueh P.R. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): the epidemic and the challenges. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2020. 55. 105924.
37. 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. e201127.
38. Mateer E.J., Huang C., Shehu N.Y., Paessler S. Lassa fever-induced sensorineural hearing loss: a neglected public health and social burden. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2018. 12. e0006187.
39. Merchant S.N., Adams J.C., Nadol J.B. Pathology and pathophysiology of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Otol. Neurotol.* 2005. 26. 151-60.
40. Morse J.S., Lalonde T., Xu S., Liu W.R. Learning from the past: possible urgent prevention and treatment options for severe acute respiratory infections caused by 2019-nCoV. *ChemBioChem.* 2020. 21. 730-8.
41. Munro K.J. Coronavirus: Why We're Investigating the Long-term Impact on Hearing. 2020. <https://theconversation.com/coronavirus-why-were-investigating-the-long-term-impact-on-hearing-139702>.
42. Mustafa M.W.M. Audiological Profile of Asymptomatic COVID-19 PCR-Positive Cases. *American Journal of Otolaryngology.* 2020. 41(3). 102483. doi: 10.1016/j.amjoto.2020.102483.
43. National Health Commission of the People's Republic of China. Diagnosis and treatment of the novel coronavirus pneumonia (Trial version 7). 2020. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7-f5912eb1989/files/ce3e-6945832a438eaae415350a8ce964.pdf> [Accessed 03 March 2020].
44. Nomura Y., Kurata T., Saito K. Cochlear changes after herpes simplex virus infection. *Acta Otolaryngol.* 1985. 99. 419-27.
45. O'Sullivan J.M., Gonagle D.M., Ward S.E., Preston R.J.S., O'Donnell J.S. Endothelial cells orchestrate COVID-19 coagulopathy. *Lancet Haematol.* 2020. 7. e553-e555. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30215-5.
46. Kilica O., Kalcioğlu M.T., Cagb Y., Tuysuz O., Pektas E., Caskurlub H., Cetind F. Could sudden sensorineural hearing loss be the sole manifestation of COVID-19? An investigation into SARS-CoV-2 in the etiology of sudden sensorineural hearing loss. *International Journal of Infectious Diseases.* 2020. 97. 208-211.
47. Rhman S.A., Wahid A.A. COVID-19 and sudden sensorineural hearing loss: a case report. *Otolaryngol Case Reports.* 2020. 16. 100198.
48. Rubin E.J., Baden L.R., Morrissey S., Champion E.W. Medical journals and the 2019-nCoV outbreak. *N. Engl. J. Med.* 2020. 382. 866.
49. Sedaghat Z., Karimi N. Guillain Barre syndrome associated with COVID-19 infection: A case report. *Journal of Clinical Neuroscience: official Journal of the Neurosurgical Society of Australasia.* 2020. 76. 233-235. doi: 10.1016/j.jocn.2020.04.062.
50. Sriwijitalai W., Wiwanitkit V. Hearing loss and COVID-19: a note. *Am. J. Otolaryngol.* 2020. 41. 102473.
51. Suzuki M., Saito K., Min W.P., Vladau C., Toida K., Itoh H. et al. Identification of viruses in patients with postviral olfactory dysfunction. *Laryngoscope.* 2007. 117. 272-7.
52. Uranaka T., Kashio A., Ueha R. et al. Expression of ACE2, TMPRSS2, and furin in mouse ear tissue. *bioRxiv.* 2020.
53. Vaira L.A., Salzano G., Deiana G., De Riu G. Anosmia and ageusia: common findings in COVID-19 patients. *Laryngoscope.* 2020. doi: <http://dx.doi.org/10.1002/lary.28692>.
54. Vallamkondu J., John A., Wani W.Y. et al. SARS-CoV-2 pathophysiology and assessment of coronaviruses in CNS diseases with a focus on therapeutic targets. *Biochim. Biophys Acta Mol. Basis Dis.* 2020. 1866. 165889.
55. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., Haberecker M., Andermatt R., Zinkernagel A.S., Mehra M.R., Schuepbach R.A., Ruschitzka F., Moch H. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020. 395. 1417-1418. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
56. Watson J., Whiting P.F., Brush J.E. Interpreting a COVID-19 test result. *BMJ.* 2020. 369. m1808.
57. Wilson W.R. The relationship of the herpesvirus family to sudden hearing loss: a prospective clinical study and literature review. *Laryngoscope.* 1989. 96. 870-7.
58. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected: interim guidance V 1.2. 13 March 2020, WHO reference number: WHO/2019-nCoV/clinical/2020.4. 2020.
59. Wu D., Wu T., Liu Q., Yang Z. The SARS-CoV-2 outbreak: what we know [published online ahead of print, 2020 Mar 12]. *Int. J. Infect. Dis.* 2020. 94. 44-8. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.004>.
60. Xia et al. Impact of anxiety associated with COVID-19 on tinnitus. <http://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.07.02.20145532v1.external-links.html>.
61. Yamasoba T., Kikuchi S., Higo R. et al. Sudden sensorineural hearing loss associated with slow blood flow of the vertebrobasilar system. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 1993. 102. 873-7.
62. Yun N.E., Ronca S., Tamura A., Koma T., Seregin A.V., Dineley K.T. et al. Animal model of sensorineural hearing loss associated with lassa virus infection. *J. Virol.* 2015. 90. 2920-7.
63. Zayet S., Kadiane-Oussou N'dri J., Lepiller Q. et al. Clinical features of COVID-19 and influenza: a comparative study on

Nord Franche-Comte cluster. *Microbes Infect.* 2020. doi: 10.1016/j.micinf.2020.05.016. [Epub ahead of print: 16 Jun 2020].

64. Zhu N., Zhang D., Wang W., Li X., Yang B., Song J. et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N. Engl. J. Med.* 2020. 382. 727-33.

65. Na G., Kwak S.H., Jang S.H., Noh H.E., Kim J., Yang Sand Jung J. *Supplementary Effect of Choline Alfoscerate on Speech Recog-*

*niton in Patients with Age-Related Hearing Loss: A Prospective Study in 34 Patients (57 Ears).* *Front. Aging Neurosci.* 2021. 13. 684519. doi: 10.3389/fnagi.2021.684519.

Отримано/Received 13.10.2021

Рецензовано/Revised 26.10.2021

Прийнято до друку/Accepted 01.11.2021 ■

#### Information about authors

M.A. Trishinska, MD, PhD, Professor at the Department of anesthesiology and intensive care, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: docmarina99@gmail.com; contact phone: +38 (067) 7495257

O.Ye. Kononov, PhD, Associate Professor at the Department of Department of Family Medicine and Outpatient Care, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; phone: +38 (097) 4720123

**Conflicts of interests.** Authors declare the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.

M.A. Trishinska, O.Ye. Kononov

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

### Pathogenetic mechanisms of sensorineural hearing loss in patients with COVID-19 and methods for their correction

**Abstract.** The article describes the main pathogenetic mechanisms of acute sensorineural hearing loss, including that caused by infection. Possible risk factors and mechanisms of development of sensorineural hearing loss against the background of coronavirus infection caused by SARS-CoV-2 virus are considered. Cases of hearing loss in patients with COVID-19 have been described. The pathogenetically substantiated therapeutic

approach to the treatment of such patients is presented, it is based on the optimization of acetylcholine neurotransmission in the brain structures involved in the conduction and perception of the auditory impulse.

**Keywords:** COVID-19; SARS-CoV-2; acute sensorineural hearing loss; choline alfoscerate (L-alpha-glycerylphosphorylcholine); Medotilin