

РОЛЬ SARS-COV-2 У РОЗВИТКУ СЕНСОНЕВРАЛЬНОЇ ПРИГЛУХУВАТОСТІ

©О. В. Бакалець, Л. Я. Федонюк

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

Міністерства охорони здоров'я України

РЕЗЮМЕ. Вірус SARS-CoV-2 не тільки призводить до розвитку дихальної чи серцевої недостатності. Ця поліорганна інфекція супроводжується симптомами ураження сенсорних систем, в тому числі й слухової.

Мета – вивчення частоти, основних ланок патогенезу та прогнозу нейросенсорної приглухуватості, пов'язаної з SARS-CoV-2, на основі світового досвіду шляхом аналізу доступних інформаційних та літературних джерел.

Матеріал і методи. Було опрацьовано наукові публікації за останнє десятиліття в електронних базах даних біомедичних досліджень MEDLINE/PubMed та Index Medicus. Акцентовано на роботах, опублікованих англійською мовою, які мають високий індекс цитування.

Результати досліджень. Було встановлено, що волоскові клітини завитки на своїй мембрані містять рецептори ангіотензинперетворювального ферменту другого типу, до яких прикріплюється S-білковий тример вірусу SARS-CoV-2. За участі ще двох клітинних протеаз ініціюється пряме вірусне пошкодження та розвиток вірусно-індукованої кохлеарної сенсоневральної приглухуватості при COVID. Вірусна нейроінвазія слухового аналізатора ймовірно реалізується через аксональний ретроградний транспорт по волокнах нюхового і блукаючого нервів, лімфо- або гематогенно. По-друге, каскад непрямих пошкоджувальних факторів: синтез цитокінів, автоімунна реакція, тимчасова чи постійна ішемія, порушення згортання крові тощо поглиблюють патологічні зміни практично всіх клітин слухового шляху. Не виключена роль поствакцинальних ускладнень.

Висновки. Гетерогенність патофізіології аудіологічних змін, викликаних SARS-CoV-2, потребує подальших досліджень, які допоможуть пацієнтам і клініцистам краще зрозуміти причини, механізми та методи діагностики стійкого і транзиторного зниження слуху під час і після COVID для ефективного запобігання захворюванню та лікування кожного конкретного пацієнта.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: нейросенсорна втрата слуху; перцептивна приглухуватість; COVID; коронавірус.

Вступ. Початок XXI сторіччя відзначився епідеміями інфекцій, викликаних коронавірусами: тяжкий гострий респіраторний синдром (severe acute respiratory syndrome-related coronavirus, SARS-CoV) у 2003 році, близькосхідний респіраторний синдром (Middle East respiratory syndrome coronavirus, MERS-CoV) у 2012 році та коронавірусна хвороба («COronaVirus Disease», COVID-19, SARS-CoV-2) у 2019 році [1, 2].

У травні 2023 року Tedros Adhanom Ghebreyesus, генеральний директор ВООЗ, наголосив, що коронавірусна хвороба вже не має статусу надзвичайної ситуації, але і далі є небезпечною [3]. Глобальна панель моніторингу COVID-19 від Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) [4] інформує, що станом на 22 вересня 2024 року за 28 днів в Україні було зареєстровано понад 5 тис. випадків цього захворювання, а у світі – 294 800, з них 42 519 є новими і 5 200 – із смертельним наслідком. При цьому вважають, що реальна їх кількість є більшою від 2 до 19 разів [5].

Дихальна недостатність, кардіологічні та шлунково-кишкові прояви COVID-19 стали викликом для медиків з перших днів пандемії. Згодом до переліку її симптомів додали аносмію та агевзію, виявили нейротрофічні та нейроінвазивні властивості нового вірусу [6–8].

Вірусні інфекції є визнаним етіологічним чинником у розвитку аудіологічних порушень [9–11].

Зниження слуху можуть спричиняти віруси простого або оперізувального герпесів, грипу, епідемічного паротиту, Епштейна – Барр, цитомегаловірус, ентеровіруси та, в тому числі, коронавіруси [4, 12].

Вирішення проблеми зниження або втрати слуху є одним із пріоритетних завдань для світової медичної спільноти. Понад 5 % населення планети, а це 430 млн осіб, потребують реабілітації з приводу зниження слуху, що перевищує 35 децибел (дБ) у вусі, що чує краще, тобто призводить до інвалідизації. Її потребують не лише дорослі, серед яких 25 % тих, хто старші 60 років, це і 34 млн дітей. За прогнозами ВООЗ, до 2050 року кількість осіб з порушенням слуху може зрости до 2,5 млрд, з них щонайменше 700 млн осіб потребуватимуть реабілітаційних заходів. Оптимізму додає той факт, що вчасно проведена ефективна профілактика у 60 % випадків запобігає розвитку приглухуватості [9].

Чисельність публікацій, присвячених різноманітності та поширеності SARS-CoV-2-індукованих сенсорних розладів [13] та приглухуватості [14], безперервно зростає. Так, Kimberly Mae C. Ong та співавтори у своєму огляді зазначають, що 68 % пацієнтів з отологічними симптомами почали відчувати зниження слуху протягом одного місяця після появи типових клінічних симптомів або позитивних діагностичних тестів щодо SARS-CoV-2, а 23,1 % мали раптову сенсоневральну приглухуватість [15]. У рекомендаціях Американської академії

отоларингології – хірургії голови та шиї зазначено, що раптовою сенсоневральною втратою слуху слід вважати ту, яка проявляється зниженням слуху на ≥ 30 дБ щонайменше на 3-х послідовних частотах, має нейросенсорний характер та виникає протягом 72 годин [16].

З початком масової всесвітньої вакцинації проти коронавірусу почала зростати і кількість повідомлень, в яких з нею автори пов'язували маніфестацію отологічних порушень. Wichova H. вказує на те, що у пацієнтів після вакцинації з'являлися головокружіння та тинітус, подвоєння кількості вперше констатованої ідіопатичної сенсоневральної приглухуватості протягом одного місяця у 2021 році, порівняно з тотожним часом у попередні роки [17]. Подібні результати декларуються і в роботах інших науковців [18, 19].

Судження щодо частоти розвитку поствакцинальної приглухуватості, її тяжкості та прогнозу, досить суперечливі [17–20]. Так, Eric J. Formeister та його співавтори проаналізували результати обстеження 86 553 330 американців, провакцинованих проти SARS-CoV-2 у період з 14 грудня 2020 року до 2 березня 2021 року, та зазначили, що кількість випадків раптової сенсоневральної приглухуватості, пов'язаної з SARS-CoV-2, після вакцинації була не вищою за таку в загальній популяції [21].

Коронавірус тримає суспільство у напрузі ще й через свої відстрочені, в тому числі з боку слухової системи, прояви, кількість їх зростає [3, 22, 23], посилюються вірулентні властивості різних штамів вірусу [24–26]. Все це у комплексі мотивує до пошуку ранніх ефективних діагностичних маркерів захворювання, його запобігання та лікування, що є важливим у клінічній практиці від лікарів загальної практики – сімейної медицини до отоларингологів і сурдологів.

Метою дослідження було вивчення частоти, основних ланок патогенезу та прогнозу нейросенсорної приглухуватості, пов'язаної з SARS-CoV-2, на основі світового досвіду шляхом аналізу доступних інформаційних та літературних джерел.

Матеріал і методи. У ході дослідження було опрацьовано англомовні наукові публікації, переважно з високим індексом цитування, присвячені проблемі зниження слуху у пацієнтів з COVID-19. Пошук проводили за допомогою фахових платформ MEDLINE/PubMed та Index Medicus за останнє десятиліття. Для пошуку потенційно релевантних матеріалів було використано ключові слова англійською мовою: «COVID» та «Sensorineural Hearing Loss» або «SARS-CoV-2» та «Sensorineural Hearing Loss».

Відомо, що вірус SARS-CoV-2 має нейротропні властивості. Пацієнти з COVID-19, які були госпіта-

лізовані з тяжкою легеневою недостатністю, часто мали прояви ураження нервової системи [27] з досить широким спектром клінічних симптомів: від незначного головного болю до небезпечних для життя інсультів [28]. Не стали винятком і аудіо-вестибулярні розлади. Сенсоневральне зниження слуху, шум у вухах або головокружіння були зафіксовані як під час гострої фази SARS-CoV-2 інфекції, так і не рідкі випадки їх відстроченого розвитку. Крім того, у більшості пацієнтів кожен із симптомів має різний ступінь експресії, і лише зрідка (12,7 %) зниження слуху є самостійним єдиним проявом. Четверть пацієнтів із нейросенсорною приглухуватістю, описаних V. Fancello, мали ознаки хемосенсорної дисфункції: гіпо- або аносмію, дис- або агевзію, що також вказує на нейроінвазивні властивості вірусу, а у 5,5 % були ознаки паралічу n. facialis, які чітко корелювали у часі з перцептивною приглухуватістю. За допомогою радіологічних досліджень було виявлено численні макро- і мікрокрововиливи у паренхімі головного мозку, лабіринті, кохлеарні вогнища фіброзу та інші зміни, які свідчать про залучення у патологічний процес лицьового, присінково-завиткового нервів та власне завитки. А про можливе ушкодження її зовнішніх волоскових клітин у 75 % свідчили результати отоакустичної емісії (OAE). Результати тональної порогової аудіометрії у більшості пацієнтів виявляли зниження слуху від легкого до середнього ступеня, майже 5 % – від середнього до тяжкого, а у 36,5 % осіб – від тяжкого до глибокої глухоти. Досягти відновлення слуху вдалось лише у 12,5 % пацієнтів, а суттєвого покращення порогу слухового сприйняття – у 35,9 % випадків [29]. Подібні закономірності були і в інших дослідженнях [13].

У таких випадках прогноз захворювання залежить не лише від типу і ступеня ураження, а й від терміновості проведеної терапії. На жаль, виявлення раптової сенсоневральної приглухуватості часто відбувається із запізненням [16]. Пацієнти у гострому періоді коронавірусної хвороби перебувають на ізоляції, а особи з тяжким перебігом потребують інтенсивної терапії у спеціалізованих відділеннях. За таких умов складно провести комплексне аудіологічне обстеження і, відповідно, вчасно призначити лікування.

Так, за даними Minjin Jeong, у дев'яти з десяти пацієнтів типові симптоми COVID-19, такі як гарячка, кашель, задишка та/або втома, з'явилися за 21 день до моменту втрати слуху, появи шуму у вухах або головокружіння, а тривали ще 14 днів після виявлення перцептивної приглухуватості [13]. Навіть при латентному перебігу захворювання, при відсутності його явних симптомів, зміни порогів сприйняття високочастотного чистого тону та амплітуди OAE свідчать про пошкоджувальний

вплив SARS-CoV-2 на функцію волоскових клітин [30].

У процесі вірусного зараження та подальшого розвитку хвороби найпоширенішим механізмом є рецептор-опосередкований ендоцитоз. Для проникнення у клітину SARS-CoV-2 використовує CD147-глікопротеїн та ангіотензинперетворювальний фермент 2-го типу (angiotensin converting enzyme 2, ACE2), розташовані у мембрані епітеліальних та ендотеліальних клітин і Т-лімфоцитів. Одним із провідних факторів передачі SARS-CoV-2 вважали неоднакову органну експресію рецепторів ACE2 на мембранах клітин-мішеней та вибірковою чутливістю вірусу до них. Появу респіраторних, серцево-судинних та шлунково-кишкових проявів на початку епідемії пояснювали значною їх кількістю в пневмоцитах I та II типів, клітинах ендотелію судин та ентероцитах [31].

Згодом ці рецептори були виявлені у євстахієвій трубці, структурах середнього вуха, кортієвому органі, вестибуло-кохлеарному нерві, спіральному ганглії та нейронах кори головного мозку, в тому числі й слухової [13, 32]. Отже, SARS-CoV-2 прямо чи опосередковано здатний уражати весь слуховий шлях на різних його ділянках [11].

Але у процесі проникнення коронавірусів у клітини господаря задіяні одразу кілька клітинних рецепторів. Протеїн «шипа» має два домени: S1 і S2. Кожен S1-домен зв'язується з мембранним протеїном клітини – ACE2. Далі спайковий глікопротеїн на поверхні вірусу спочатку розщеплюється деякими клітинними протеазами. Зокрема, велику роль у цьому процесі відіграють трансмембранна протеаза серину 2 (transmembrane protease serine 2 protein, TMPRSS2), яка бере участь у розщепленні частини білка рецептора ACE2, та клітинна пропротеїнова конвертаза Furin, яка розщеплює субодиниці S1/S2 Spike-протеїну, відокремлюючи їх. Крім того, Furin вважається відповідальним за швидке погіршення стану пацієнтів з гіпоксією при COVID-19, оскільки під час гіпоксії він може переміщуватись на поверхню клітини, посилювати обробку спайкового білка, і, як наслідок, пряме злиття з нею вірусу [33].

З'ясувалось, що TMPRSS2 і FURIN, які забезпечують S-priming, є не лише на поверхні епітеліальних клітин у дихальних шляхах. Minjin Jeong вказує, що клітини внутрішнього вуха дорослої людини також експресують обидва ці білки, що робить ці структури потенційною мішенню для прямого uszkodження вірусом SARS-CoV-2 [13].

Після перетворення субодиниця S1 є зв'язаною з рецептором ACE2, а субодиниця S2 прикріплюється до плазматичної мембрани клітини-мішені (рис. 1) [28], формуючи своєрідний канал,

по якому вірусна РНК і протеїни N потрапляють у цитоплазму клітини-мішені.

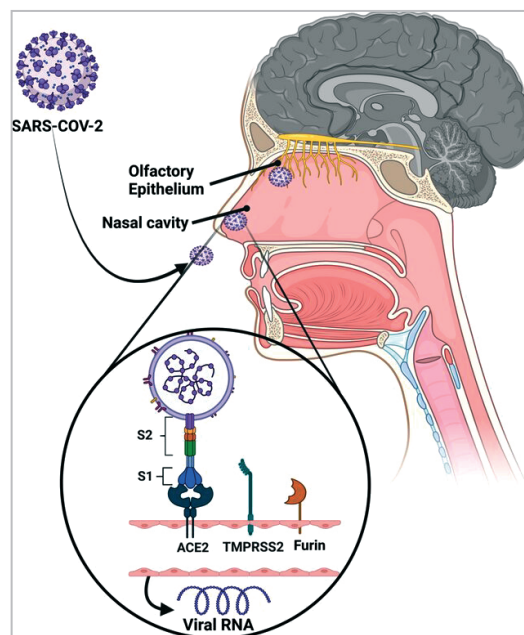


Рис. 1. Пряме ураження мозку SARS-CoV-2 [28].

Коронавірус передається повітряно-крапельним шляхом. Клітини нюхового епітелію носових порожнин також мають на своїх мембранах протеїн ACE2, що пояснює асоційовану з COVID-19 часту нюхову дисфункцію. Крім того, виявлено значну транскрипцію РНК SARS-CoV-2 в епітелії носа, і меншу – в клітинах нижніх дихальних шляхів та альвеолярного епітелію. Така закономірність свідчить про те, що саме верхні, а не нижні, дихальні шляхи, є початковим місцем інфікування. Фактично, 25 % пацієнтів, що були описані Virginia Fancello, констатували зміни смаку та нюху [13, 29, 34]. Тобто, вхідними воротами для проникнення SARS-CoV-2 у внутрішнє вухо і центральну нервову систему можуть бути нюховий нерв і нюхова борозна лобної частки.

Пошкодження волоскових клітин у інфікованих SARS-CoV-2 пацієнтів у роботі М. Mustafa та співавт. [30] підтверджувались результатами реєстрації сигналів затримання викликані отоакустичної емісії (ЗБОУЕ) та підвищенням порогів сприйняття високочастотного чистого тону навіть у пацієнтів без клінічних симптомів COVID-19.

Під час ОАЕ базилярна мембрана завивки зміщується від основи до верхівки, реагуючи на стимуляцію сигналом визначеної частоти [35]. Звук, який утворюється, є своєрідним «побічним продуктом» роботи зовнішніх волоскових клітин, і змінюється при їх пошкодженні, вірусному в тому числі [13, 36]. Можна припустити, що вірусний кохлеїт залучає у запальний процес і внутрішні волоскові клітини, які передають до слухового аналізатора

практично всю акустичну інформацію [37], але оцінити їх функціональний стан ще немає можливості.

Певне значення у вірусному ураженні завитки має й можливість проникнення SARS-CoV-2 через мембрани овального або круглого вікон. Це припущення ґрунтується на виявленій колонізації вірусом соскоподібного відростка і середнього вуха, однак ймовірність цього шляху вважається незначною [38].

Вірусний ендокитоз не обмежується кохлеарним пошкодженням. На клітинних мембранах ендотеліоцитів, гліальних клітин та нейронів довгастого мозку і головного мозку, в тому числі й у слуховій корі, яка розтошована у скроневій частці, також виявлено ACE2, ураження яких призводить до порушення центрального сприйняття та/або обробки слухової інформації на вищих рівнях [11, 13, 32].

У своєму дослідженні Minjin Jeong на доказ цього припущення наводить клінічні випадки, підтверджені результатами МРТ: 30 % пацієнтів мали ознаки проникнення вірусу в центральну нервову систему; 20 % – дисгевзію та аносмію та один мав уперше виявлені ознаки ураження кохлеарного, вестибулярного та лицьового нервів на стороні втрати слуху. У цих пацієнтів SARS-CoV-2, найвірогідніше, потрапляє у спинномозкову рідину, інфікування поширюється на черепно-мозкові нерви, а згодом і на внутрішнє вухо [13].

У верхніх дихальних шляхах носова порожнина є найбільш васкуляризованою. Не виключено, що, потрапляючи у неї, коронавірус для свого поширення у якості переносника може використовувати еритроцити, приєднуючись до β-ланцюга гемоглобіну [10], і вже гематогенно проходить через гемато-лабіринтний і/або гемато-енцефалічний бар'єри [3, 39–41], проникність яких збільшується під впливом цитокінів, особливо у пацієнтів з «цитокіновим штормом» [13]. Ситуація обтяжується тим, що цитокіни й самі можуть пошкоджувати клітини [10], формуючи своєрідне «хибне коло».

Wu Y. і співавтори вважають, що виникнення і розвиток неврологічних симптомів, тобто і перцептивної приглухуватості, окрім наявності рецепторів ACE2 і прямої вірусної інвазії, залежить від цілого ряду додаткових чинників і механізмів [12]. У патогенезі ураження нервової системи суттєве значення відіграють і імунітопосередковане пошкодження, і порушення згортання крові, і гіпоксія внаслідок деоксигенації еритроцитів під впливом SARS-CoV-2, дихальної недостатності та гострого ураження церебральних судин (рис. 2) [12, 39, 42]. Слід зазначити, що навіть тимчасова ішемія призводить до збільшення кількості активних форм кисню, які спричиняють додаткове ендогенне пошкодження волоскових клітин і нейронів [29, 31, 43].

Порушення згортання крові при SARS-CoV-2 може спричинити як розвиток геморагічних ускладнень, наприклад, крововиливів у лабіринт або у паренхіму головного мозку [44, 45], так і тромбоемболічні події. І якщо посилення коагуляції у венах клінічно проявляється переважно тромбоемболією легеневих артерій або тромбозом глибоких вен нижніх кінцівок, то артеріальний тромбоз призводить до ішемії та некрозу тканин, васкуляризація яких забезпечується судинами відповідного басейну [46, 47]. Оскільки волоскові клітини внутрішнього вуха та нейрони слухового шляху і кори дуже чутливі до ішемії, то макро- та/або мікротромбоз, наприклад, у термінальному капілярному руслі лабіринтової артерії, призводить до кохлеарної [45], а у басейні середньої мозкової чи передньої скроневої артерій – центральної перцептивної приглухуватості [48]. На користь цього твердження свідчить також підвищення рівня D-димеру в крові у таких пацієнтів [49].

Певне значення у розвитку перцептивної приглухуватості належить поствакцинальним ускладненням. Патогенез того, як вакцинація проти COVID-19 спричиняє втрату слуху, недостатньо вивчений. Припускають і вплив корисного навантаження мРНК, і розвиток автоімунного процесу на речовини транспорту ліпідних наночастинок, а також утворення імуноглобуліну G у двотижневий поствакцинальний період, що корелює з тим, що раптова сенсоневральна приглухуватість у цих пацієнтів виникає через 10–14 днів після вакцинації [20].

Крім того, на думку J. Jeong та H. S. Choi, після вакцинації вірусні антигени ініціюють утворення антитіл з наступним вивільненням цитокінів, які, у свою чергу, можуть запускати автоімунну імуні-комплексну реакцію проти клітин завитки. Каскад цих реакцій є цілком вірогідним у патогенезі поствакцинальної раптової сенсоневральної приглухуватості [18], а ефективність системних кортикостероїдів у лікуванні таких пацієнтів з великою вірогідністю підтверджує це припущення.

Medina M. C. із однодумцями наводять історії розвитку гострої перцептивної приглухуватості та тинітису, які були вперше виявлені через декілька днів після повторного введення вакцини Astra Zeneca [50]. За допомогою тональної аудіометрії у них було констатовано зниження слуху від легкого до тяжкого.

F. Zoccali [19] описує випадки 40-річного чоловіка, у якого через п'ять днів після третьої дози вакцини Pfizer-BioNTech проти COVID-19 виникло запаморочення, шум у вухах та раптове сенсоневральне зниження слуху зліва (порядку 70 дБ на кожній частоті при тональній аудіометрії) та 67-річної жінки з аналогічною клінічною картиною через

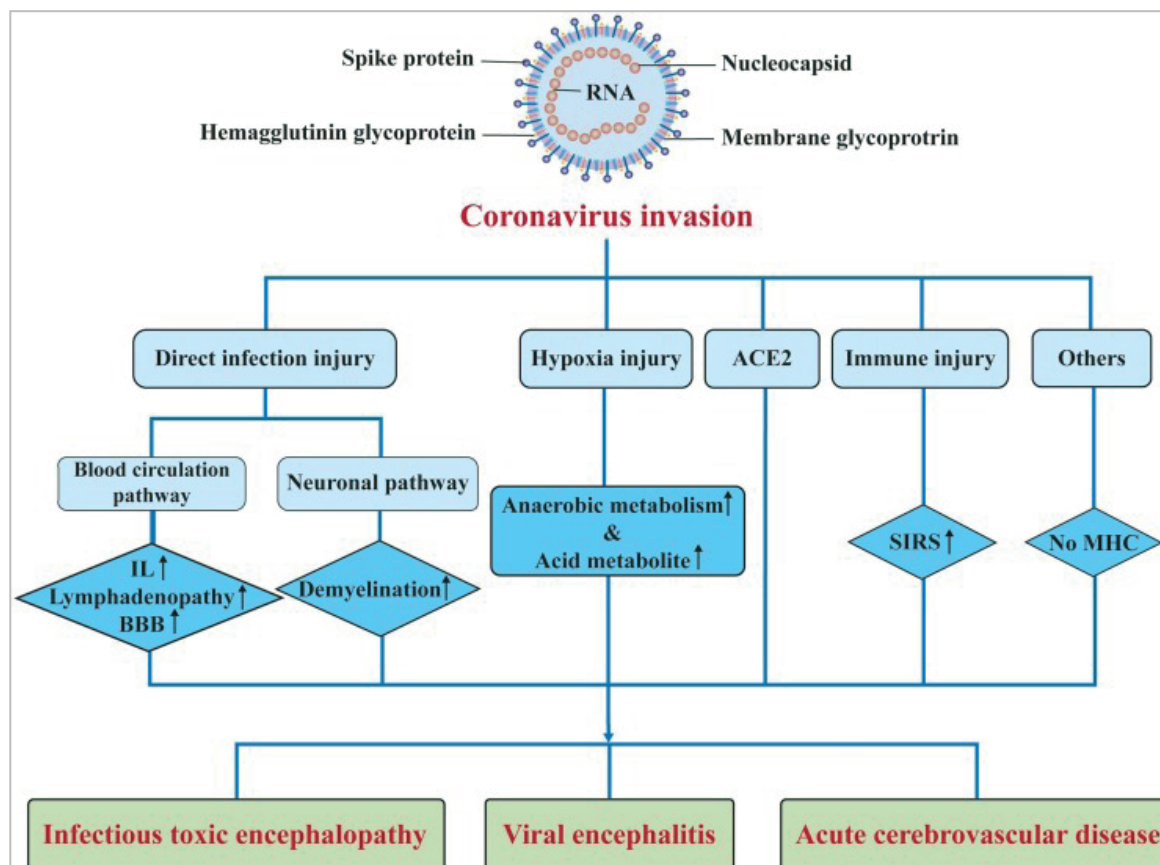


Рис. 2. Патогенез ураження нервової системи, викликаного коронавірусами [12].

Примітка. ACE2 – ангіотензинперетворювальний фермент 2; BBB (blood brain barrier) – ГЕБ (гематоенцефалічний бар'єр); IL (interleukin) – ІЛ (інтерлейкін); MHC (major histocompatibility complex) – ГКГС (головний комплекс гістосумісності); SIRS (systemic inflammatory response syndrome) – ССЗВ (синдром системної запальної відповіді).

сім днів після третьої дози вакцини Moderna проти COVID-19. Він припускає, що розвиток аудіо-вестибулярних розладів, ймовірно, пов'язаний із перехресною імунною реакцією між клітинами-мішенями людини та речовинами, які входять до складу вакцин, не виключає й розвиток тромбозу або вазоспазму внутрішньої слухової артерії.

ВООЗ задокументувала загалом 109 випадків тромбозу з синдромом тромбоцитопенії після вакцинації [51]. Yi Zhang припускає, що вакциноіндукована імунна тромбоцитарна тромбоцитопенія (ВІІТТ) викликається патогенними антитілами, що опосередковують активацію тромбоцитів у присутності хемокіну PF4, який вивільняється з активованих тромбоцитів і бере участь у нормальній коагуляції та запальних процесах. Було висунуто гіпотезу, що після ін'єкції вакцини імуногенні PF4/поліаніонні комплекси можуть утворюватися та системно циркулювати, залучаючи моноцити та нейтрофіли через FcγIIa рецептор-залежні механізми (рис. 3) [52]. За їх даними, ВІІТТ переважно проявляється після первинного введення певних вакцин проти COVID-19 на основі аденовірусного вектора з дефіцитом реплікації, а саме вакцин

ChAdOx1-S (Oxford-AstraZeneca) і Ad26.CoV2.S (Johnson & Johnson/Janssen), і лише у рідкісних випадках при введенні бустерних доз.

У той же час Xin Wei Liew також вивчав вплив вакцинації на ступінь втрати слуху, визначаючи пороги слухового сприйняття при аудіометрії чистим тоном. Його огляд 11 обсерваційних досліджень продемонстрував мінімальний зв'язок між вакцинацією та сенсоневральною приглухуватістю. Він вважає, що захворюваність, поширеність і, отже, поствакцинальний тягар перцептивної приглухуватості у більшості держав залишаються несуттєвими [20].

SARS-CoV-2 є відносно новим вірусом, якому властива виражена поліорганність ураження з досить високим відсотком нейроінвазивних ускладнень. Зниження слуху – це лише один із симптомів вірус-індукованого прямого і непрямого ураження структур усього слухового шляху від волоскових клітин до неокортексу.

Недостатність досвіду, відсутність специфічної симптоматики, часті відстрочені ускладнення створюють перешкоди у виборі оптимальної клінічної тактики, спонукають до ретельного по-

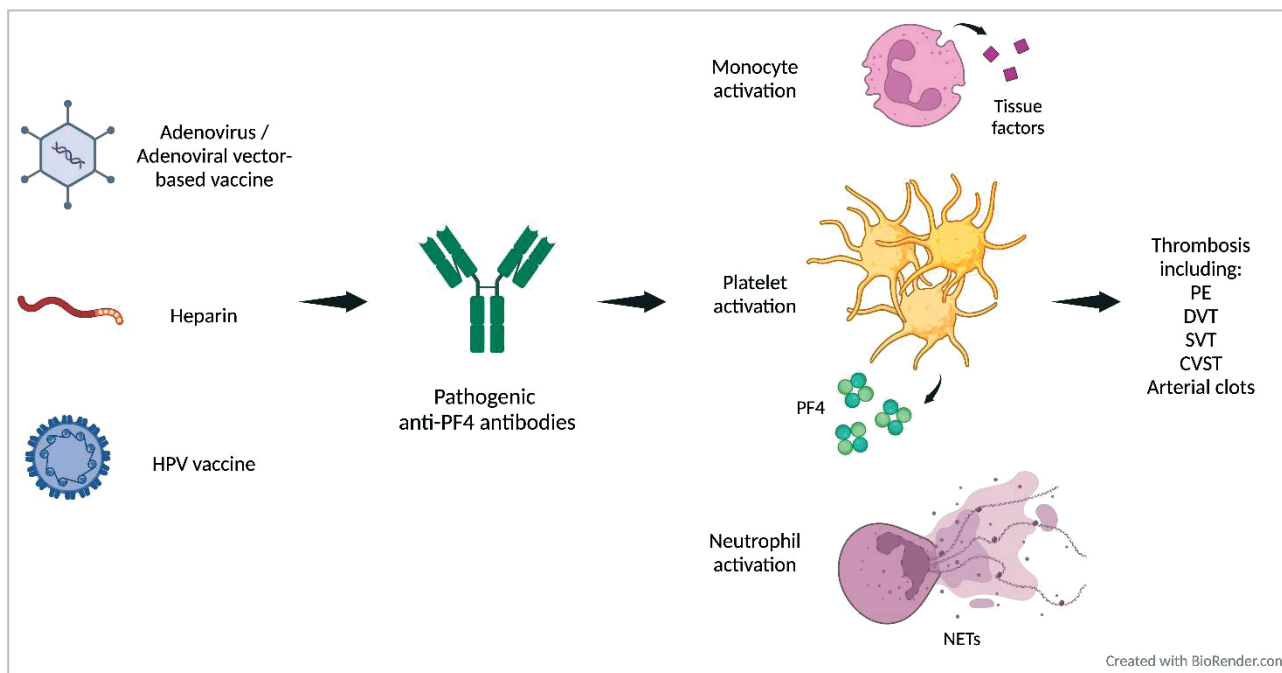


Рис. 3. Патогенез вакциноіндукованої імунної тромботичної тромбоцитопенії [52].

Примітка. PE (pulmonary embolism) – тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА); DVT (Deep vein thrombosis) – тромбоз глибоких вен; SVT (Superficial vein thrombosis) – тромбоз поверхневих вен; CVST (Cerebral venous sinus thrombosis) – тромбоз церебральних венозних синусів; Arterial clots – артеріальні тромби.

шуку основних патофізіологічних механізмів та інформативних методів діагностики, зокрема ранньої.

Висновки. За прогнозами Всесвітньої організації охорони здоров'я, до 2050 року кожен четвертий мешканець планети буде мати те чи інше порушення слуху. COVID-19 лише загострив цю проблему. Стрімким розповсюдженням SARS-CoV-2 може завдячувати ефективній передачі аерозольним шляхом. Потрапляючи через клітини нюхового епітелію він викликає ендоцитоз клітин, які мають щонайменше три рецептори: ACE2, TMPRSS2 та Furin. А оскільки ці рецептори мають клітини і кортієвого органу, і спірального ганглію і нейрони слухової кори, їх ураження призводить до розвитку сенсоневральної приглухуватості, у якому можна виділити кілька стадій.

Для першої стадії характерним є пряме вірусне пошкодження клітин, які експресують ACE2. У відповідь на це стимулюється секреція прозапаль-

них цитокінів макрофагами, часто неконтрольована та надмірна, з розвитком цитокінового «шторму». У другій стадії цитокіни підвищують проникність судин, що призводить до набряків і генералізації запалення, а гіперкоагуляція призводить до утворення дрібних та великих тромбів та ішемії. В подальшому, у третій стадії, SARS-CoV-2 проникає через гематоенцефалічний бар'єр, що призводить до демієлінізації або нейродегенерації [53]. Не слід нехтувати і припущенням щодо ймовірного впливу на слухову функцію вакцинації проти COVID.

Ураховуючи гетерогенність патофізіології сенсоневральної приглухуватості, складність у встановленні причинно-наслідкового зв'язку з коронавірусною інфекцією, недостатність досвіду та, неоднозначність суджень, важливим є подальше вивчення основних механізмів вірус-індукованого зниження слуху та пошук його ранніх інформативних маркерів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Kaul R. Coronavirus – A Crippling Affliction to Humans / R. Kaul, S. Devi // Recent Pat Biotechnol. – 2022. – Vol. 16 (3). – P. 226–242. DOI: 10.2174/1872208316666220404103033
2. Post-COVID-19 Syndrome / J. D. Pierce, Q. Shen, S. A. Cintron, J. B. Hiebert // Nurs Res. – 2022. – Vol. 71 (2) – P. 164–174. DOI: 10.1097/NNR.0000000000000565

3. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing – 5 May 2023 [Електронний ресурс] – Режим доступу: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-5-may-2023> (дата звернення: 28.01.2024)
4. WHOCovid-19 dashboard [Електронний ресурс] – Режим доступу: <https://data.who.int/dashboards/cov>

id19/cases?n=c (дата звернення: 02.10.2024)

5. COVID-19 Epidemiological Update 9 October 2024 [Електронний ресурс] – Режим доступу: <https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-epidemiological-update-edition-172> (дата звернення: 02.10.2024)

6. 2019 novel coronavirus (COVID-19) outbreak: a review of the current literature. / A. R. Sahin, A. Erdogan, P. M. Agaoglu [et al.] // *Eur J Med Oncol.* – 2020. – Vol. 4 (1). – P. 1–7. DOI: 10.14744/ejmo.2020.12220

7. Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia / D. H. Brann, T. Tsukahara, C. Weinreb [et al.] // *Sci Adv.* – 2020. – Vol. 6 (31). – P. eabc5801. DOI: 10.1126/sciadv.abc5801

8. Gautier J. A new symptom of COVID-19: loss of taste and smell / J. F. Gautier, Y. Ravussin // *Obesity (Silver Spring).* – 2020. – Vol. 28 (5). – P. 848. DOI: 10.1002/oby.22809

9. Deafness and hearing loss. [Електронний ресурс] – Режим доступу: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/deafness-and-hearing-loss> (дата звернення: 02.02.2024)

10. Saniasiaya J. Hearing Loss in SARS-CoV-2: What Do We Know? / J. Saniasiaya // *Ear Nose Throat J.* – 2021. – Vol. 1100 (2_suppl). – P. 152S–154S. DOI: 10.1177/0145561320946902

11. Shi X. The Pathogenesis of Cytomegalovirus and Other Viruses Associated with Hearing Loss: Recent Updates / X. Shi, X. Liu, Y. Sun // *Viruses.* – 2023. – Vol. 15 (6) – P. 1385. DOI: 10.3390/v15061385

12. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses / Y. Wu, X. Xu, Z. Chen [et al.] // *Brain Behav Immun.* – 2020. – Vol. 87. – P. 18–22. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.03.031

13. Direct SARS-CoV-2 infection of the human inner ear may underlie COVID-19-associated audiovestibular dysfunction / M. Jeong, K. E. Ocwieja, D. Han [et al.] // *Commun. Med.* – 2021. – Vol. 1. – P. 44. DOI: 10.1038/s43856-021-00044-w

14. Sriwitalai W. Hearing loss and COVID-19: A note / W. Sriwitalai, V. Wjwanitkit // *Am J Otolaryngol.* – 2020. – Vol. 2. – P. 102473. DOI: 10.1016/j.amjoto.2020.102473

15. Ong K. M. C. Otologic and vestibular symptoms in COVID-19: A scoping review / K. M. C. Ong, T. L. G. Cruz // *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* – 2022. – Vol. 8 (4). – P. 287–296. doi: 10.1002/wjo.257

16. Clinical Practice Guideline: Sudden Hearing Loss (Update) / S. S. Chandrasekhar, B. S. Tsai Do, S. R. Schwartz [et al.] // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 2019. – Vol. 161 (Suppl. S1). – P. S1–S45.

17. Wichova H. Otologic Manifestations After COVID-19 Vaccination: The House Ear Clinic Experience / H. Wichova, M. E. Miller, M. J. Derebery // *Otol. Neurotol.* – 2021. – Vol. 42. – P. e1213–e1218.

18. Jeong J. Sudden sensorineural hearing loss after COVID-19 vaccination / J. Jeong, H.S. Choi // *Int J Infect Dis.* – 2021. – Vol. 113. – P. 341–343. DOI: 10.1016/j.ijid.2021.10.025.

19. Sudden Sensorineural Hearing Loss after Third Dose Booster of COVID-19 Vaccine Administration / F. Zoccali, F. Cambria, A. Colizza [et al.] // *Diagnostics (Basel).* – 2022. – Vol. 12 (9). – P. 2039. DOI: 10.3390/diagnostics12092039

20. Hearing Loss after COVID-19 and Non-COVID-19 Vaccination: A Systematic Review / X. W. Liew, Z. H. M. Tang,

Y. Q. C. Ong, K. C. See // *Vaccines (Basel).* – 2023. – Vol. 11(12). – P. 1834. DOI: 10.3390/vaccines11121834

21. Preliminary Analysis of Association Between COVID-19 Vaccination and Sudden Hearing Loss Using US Centers for Disease Control and Prevention Vaccine Adverse Events Reporting System Data. / E. J. Formeister, W. Chien, Y. Agrawal [et al.] // *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* – 2021. – Vol. 147 (7). – P. 674–676. DOI: 10.1001/jamaoto.2021.0869

22. The prevalence and long-term health effects of Long Covid among hospitalised and non-hospitalised populations: a systematic review and meta-analysis / L. L. O'Mahoney, A. Routen, C. Gillies [et al.] // *EClinicalMedicine.* – 2022. – Vol. 55. – P. 101762. DOI: 10.1016/j.eclinm.2022.101762

23. Bakalets O. Functional diagnostics of the respiratory system in patients with Long COVID / O. Bakalets, S. Dzyha, N. Behosh // *Bulletin of Medical and Biological Research.* – 2023. – Vol. 2 (16). – P. 60–66. DOI: 10.61751/bmbr.2706-6290.2023.2.60

24. The NSP4 T492I mutation increases SARS-CoV-2 infectivity by altering non-structural protein cleavage / X. Lin, Z. Sha, J. Trimpert [et al.] // *Cell Host Microbe.* – 2023. – Vol. 31 (7). – P. 1170–1184.e7. DOI: 10.1016/j.chom.2023.06.002.

25. Altered TMPRSS2 usage by SARS-CoV-2 Omicron impacts infectivity and fusogenicity / B. Meng, A. Abdullahi, IATM Ferreira [et al.] // *Nature.* – 2022. – Vol. 603 (7902). – P. 706–714. DOI: 10.1038/s41586-022-04474-x

26. Lennerstrand J. How did Omicron evolve and why does this SARS-CoV-2 variant spread so fast? / J. Lennerstrand, L. Svensson, A. Lundkvist // *Lakartidningen.* – 2022. – Vol. 119. – P. 21242

27. Neurotropism of SARS-CoV 2: Mechanisms and manifestations / G. Conde Cardona, L. D. Quintana Pájaro, I. D. Quintero Marzola [et al.] // *Neurol Sci.* – 2020. – Vol. 412. – P. 116824. DOI: 10.1016/j.jns.2020.116824. Epub 2020 Apr 8.

28. Maliha S. T. COVID-19 and the brain: understanding the pathogenesis and consequences of neurological damage / S. T. Maliha, R. Fatemi, Y. Araf // *Mol Biol Rep.* – 2024. – Vol. 51 (1). – P. 318. DOI: 10.1007/s11033-024-09279-x.

29. Sensorineural Hearing Loss Post-COVID-19 Infection: An Update / V. Fancello, G. Fancello, S. Hatzopoulos [et al.] // *Audiol Res.* – 2022. – Vol. 12(3). – P. 307–315. DOI: 10.3390/audiolres12030032

30. Mustafa M.W.M. Audiological profile of asymptomatic COVID-19 PCR-positive cases / M.W.M. Mustafa // *Am J Otolaryngol.* – 2020. – Vol. 41 (3). – P. 102483. DOI: 10.1016/j.amjoto.2020.102483

31. Severe COVID-19: A multifaceted viral vasculopathy syndrome / C. M. Magro, J. Mulvey, J. Kubiak [et al.] // *Ann. Diagn. Pathol.* – 2020. – Vol. 50. – P. 151645. DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2020.151645

32. Expression of ACE2, TMPRSS2, and Furin in Mouse Ear Tissue, and the Implications for SARS-CoV-2 Infection / T. Uranaka, A. Kashio, R. Ueha [et al.] // *Laryngoscope.* – 2021. – Vol. 131 (6). – P. E2013–E2017. DOI: 10.1002/lary.29324

33. Targeting furin, a cellular proprotein convertase, for COVID-19 prevention and therapeutics / X. Jiang, D. Li, M. Maghsoudloo [et al.] // *Drug Discov Today.* – 2024. – Vol. 29 (7). – P. 104026. DOI: 10.1016/j.drudis.2024.104026

34. Ozer F. Simultaneous Sudden Hearing Loss and Peripheral Facial Paralysis in a Patient with COVID-19 /

- F. Ozer, O. Alkan // *Ear Nose Throat*. – 2023. – Vol. 102 (11). – P. NP559–NP564. DOI: 10.1177/01455613211028094.
35. Young A. Otoacoustic Emissions 2023 Apr 17. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing / A. Young, M. Ng [Електронний ресурс] – Режим доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK580483/> (дата звернення: 12.09.2024)
36. Eggermont J. J. Cochlea and auditory nerve / J. J. Eggermont // *Handb Clin Neurol*. – 2019. – Vol. 160. – P. 437–449. DOI: 10.1016/B978-0-444-64032-1.00029-1
37. Inner Hair Cell Loss Disrupts Hearing and Cochlear Function Leading to Sensory Deprivation and Enhanced Central Auditory Gain / R. Salvi, W. Sun, D. Ding [et al.] // *Front Neurosci*. – 2017. – Vol. 10. – P. 621. DOI: 10.3389/fnins.2016.00621
38. SARS-CoV-2 Virus Isolated From the Mastoid and Middle Ear: Implications for COVID-19 Precautions During Ear Surgery / K. M. Frazier, J. E. Hooper, H. H. Mostafa, C. M. Stewart // *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. – 2020. – Vol. 146 (10). – P. 964–966. DOI: 10.1001/jamaoto.2020.1922
39. Implication of COVID-19 on Erythrocytes Functionality: Red Blood Cell Biochemical Implications and Morpho-Functional Aspects / A. Russo, E. Tellone, D. Barreca [et al.] // *Int J Mol Sci*. – 2022. – Vol. 23 (4). – P. 2171. DOI: 10.3390/ijms23042171
40. Reynolds J. L. SARS-COV2 alters blood brain barrier integrity contributing to neuro-inflammation / J. L. Reynolds, S. D. Mahajan // *J Neuroimmune Pharmacol*. – 2021. – Vol. 16 (1). – P. 4–6. DOI: 10.1007/s11481-020-09975-y
41. Butowt R. Anosmia in COVID-19: Underlying Mechanisms and Assessment of an Olfactory Route to Brain Infection / R. Butowt, CS. von Bartheld // *Neuroscientist*. – 2021. – Vol. 27 (6). – P. 582–603. DOI: 10.1177/1073858420956905
42. Jacob J. Novel ENT triad of anosmia, ageusia and hearing impairment in COVID-19 / J. Jacob, W. Flannery, C. Mostert // *Intern Med J*. – 2020. – Vol. 50(9). – P. 1155. DOI: 10.1111/imj.14880
43. Chen X. Role of viral infection in sudden hearing loss / X. Chen, Y. Y. Fu, T. Y. Zhang // *J Int Med Res*. – 2019. – Vol. 47 (7). – P. 2865–2872. DOI: 10.1177/0300060519847860
44. Chern A. Bilateral Sudden Sensorineural Hearing Loss and Intralabyrinthine Hemorrhage in a Patient With COVID-19 / A. Chern, A. O. Famuyide, G. Moonis, A. K. Lalwani // *Otol Neurotol*. – 2021. – Vol. 42 (1). – P. e10–e14. DOI: 10.1097/MAO.0000000000002860
45. Hearing Loss and Blood Coagulation Disorders: A Review / V. Corazzi, A. Migliorelli, C. Bianchini [et al.] // *Hematol Rep*. – 2023. – Vol. 15 (3). – P. 421–431. DOI: 10.3390/hematolrep15030043
46. Association of COVID-19 with major arterial and venous thrombotic diseases: a population-wide cohort study of 48 million adults in England and Wales / R. Knight, V. Walker, S. Ip [et al.] // *Circulation*. – 2022. – Vol. 146 (12). – P. 892–906. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.060785.
47. Moldobaeva A. Effects of ischemia on lung macrophages / A. Moldobaeva, N. van Rooijen, E. M. Wagner // *PLoS One*. – 2011. – Vol. 6(11). – P. e26716. DOI: 10.1371/journal.pone.0026716.
48. Thrombosis in COVID-19 / T. C. Hanff, A. M. Mohareb, J. Giri [et al.] // *Am J Hematol*. – 2020. – Vol. 95 (12). – P. 1578–1589. DOI: 10.1002/ajh.25982
49. Corrigendum: Auditory disturbances and SARS-CoV-2 infection: brain inflammation or cochlear affection? Systematic review and discussion of potential pathogenesis / P. De Luca, A. Scarpa, M. Ralli [et al.] // *Front Neurol*. – 2023. – Vol. 14. – P. 1234744. DOI: 10.3389/fneur.2023.1234744
50. Canales Medina M. Tinnitus, Sudden Sensorineural Hearing Loss, and Vestibular Neuritis As Complications of the Astra Zeneca COVID-19 Vaccine / M. Canales Medina, M. Ramirez Gómez // *Cureus*. – 2022. – Vol. 14 (1). – P. e20906. DOI: 10.7759/cureus.20906.
51. Interim Recommendations for Use of the ChAdOx1-S [Recombinant] Vaccine against COVID-19 (AstraZeneca COVID-19 Vaccine AZD1222 Vaxzevria™, SII COVISHIELD™). 15 March 2022. [Електронний ресурс] – Режим доступу: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE_recommendation-AZD1222-2021.1 (дата звернення: 10.07.2024)
52. Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia: Clinicopathologic Features and New Perspectives on Anti-PF4 Antibody-Mediated Disorders / Y. Zhang, A. L. Bissola, J. Treverton [et al.] // *J Clin Med*. – 2024. – Vol. 13 (4). – P. 1012. doi: 10.3390/jcm13041012
53. Yasgur B. S. Three Stages to COVID-19 Brain Damage, New Review Suggests / B. S. Yasgur // *Medscape*. June 29, 2020. [Електронний ресурс] – Режим доступу: <https://www.medscape.com/viewarticle/933131> (дата звернення: 05.07.2024)

REFERENCES

1. Kaul, R. & Devi, S. (2022). Coronavirus – A Crippling Affliction to Humans. *Recent Pat Biotechnol*, 16(3), 226–242. DOI: 10.2174/1872208316666220404103033
2. Pierce, J.D., Shen, Q., Cintron, S.A. & Hiebert, J.B. (2022). Post-COVID-19 Syndrome. *Nurs Res*, 71(2), 164–174. DOI: 10.1097/NNR.0000000000000565
3. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing – 5 May 2023 (2023) Retrieved from : <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-5-may-2023> (accessed on 2 October 2024)
4. WHO COVID-19 dashboard (n.d.). Retrieved from: <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases?n=c> (accessed on 2 October 2024)
5. COVID-19 Epidemiological Update – 9 October 2024 Retrieved from: <https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-epidemiological-update-edition-172> (accessed on 2 October 2024)
6. Sahin, A.R., Erdogan, A., Agaoglu, P.M., Dineri, Y., Cakirci, A.Y. & Senel, M.E et al. (2020) 2019 novel coronavirus (COVID-19) outbreak: a review of the current literature. *Eur J Med Oncol*, 4(1), 1–7 DOI: 10.14744/ejmo.2020.12220
7. Brann, D.H., Tsukahara, T., Weinreb, C., Lipovsek, M., Van den Berge, K. & Gong, B. et al. (2020) Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia. *Sci Adv*, 6(31), eabc5801. DOI: 10.1126/sciadv.abc5801

8. Gautier, J.F. & Ravussin, Y. (2020). A new symptom of COVID-19: loss of taste and smell. *Obesity (Silver Spring)*, 5, 848. DOI: 10.1002/oby.22809
9. Deafness and hearing loss. (2024). Retrieved from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/deafness-and-hearing-loss> (accessed on 2 February 2024)
10. Saniasiaya, J. (2021.) Hearing Loss in SARS-CoV-2: What Do We Know? *Ear Nose Throat J.*, 100(2_suppl), 152S-154S. DOI: 10.1177/0145561320946902
11. Shi, X., Liu, X., & Sun, Y. (2023). The Pathogenesis of Cytomegalovirus and Other Viruses Associated with Hearing Loss: Recent Updates. *Viruses*, 15(6), 1385. DOI: 10.3390/v15061385
12. Wu, Y., Xu, X., Chen, Z., Duan, J., Hashimoto, K., Yang, L., Liu, C. & Yang, C. (2020). Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun*, 87, 18-22. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.03.031
13. Jeong, M., Ocwieja, K.E., Han, D., Wackym, P.A., Zhang, Y., Brown, A., Moncada, C., Vambutas, A., Kanne, T. & Crain, R., et al. (2021). Direct SARS-CoV-2 infection of the human inner ear may underlie COVID-19-associated audio-vestibular dysfunction. *Commun. Med.*, 1, 44. DOI: 10.1038/s43856-021-00044-w
14. Sriwijitalai, W. & Wjwanitkit, V. (2020). Hearing loss and COVID-19: A note. *Am J Otolaryngol*, 2, 102473. DOI:10.1016/j.amjoto.2020.102473
15. Ong, K.M.C., & Cruz, T.L.G. (2022). Otologic and vestibular symptoms in COVID-19: A scoping review. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*, 8(4), 287-96. DOI: 10.1002/wjo2.57
16. Chandrasekhar, S.S., Tsai Do, B.S., Schwartz, S.R., Bontempon, L.J., Faucett, E.A., Finestone, S.A., Hollingsworth, D.B., Kelley, D.M., Kmucha, S.T., & Satterfield, L., et al. (2019). Clinical Practice Guideline: Sudden Hearing Loss (Update). *Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 161 (Suppl. S1), S1-S45.
17. Wichova, H., Miller, M.E. & Derebery, M.J. (2021) Otologic Manifestations After COVID-19 Vaccination: The House Ear Clinic Experience. *Otol. Neurotol*, 42, e1213-e1218.
18. Jeong, J. & Choi, H.S. (2021). Sudden sensorineural hearing loss after COVID-19 vaccination. *Int J Infect Dis*, 113, 341-343. DOI: 10.1016/j.ijid.2021.10.025. Epub 2021 Oct 17
19. Zoccali, F., Cambria, F., Colizza, A., Ralli, M., Greco, A., de Vincentiis, M., Petrella, C., Fiore, M., Minni, A. & Barbato, C. (2022). Sudden Sensorineural Hearing Loss after Third Dose Booster of COVID-19 Vaccine Administration. *Diagnostics (Basel)*, 12(9), 2039. DOI: 10.3390/diagnostics12092039
20. Liew, X.W., Tang, Z.H.M., Ong, Y.Q.C., & See, K.C. (2023). Hearing Loss after COVID-19 and Non-COVID-19 Vaccination: A Systematic Review. *Vaccines (Basel)*, 11(12), 1834. DOI: 10.3390/vaccines11121834
21. Formeister, E.J., Chien, W., Agrawal, Y., Carey, J.P., Stewart, C.M. & Sun, D.Q. (2021). Preliminary Analysis of Association Between COVID-19 Vaccination and Sudden Hearing Loss Using US Centers for Disease Control and Prevention Vaccine Adverse Events Reporting System Data. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 147(7), 674-676. DOI: 10.1001/jamaoto.2021.0869
22. O'Mahoney, L.L., Routen, A., Gillies, C., Ekezie, W., Welford, A., & Zhang, A., et al. (2022). The prevalence and long-term health effects of Long Covid among hospitalised and non-hospitalised populations: a systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*, 55, 101762. DOI: 10.1016/j.eclinm.2022.101762
23. Bakalets, O., Dzyha, S. & Behosh, N. (2023) Functional diagnostics of the respiratory system in patients with Long COVID. *Bulletin of Medical and Biological Research*, 2(16), 60-66.
24. Lin, X., Sha, Z., Trimpert, J., Kunec, D., Jiang, C., Xiong, Y., Xu, B., Zhu, Z., Xue, W., & Wu, H. (2023). The NSP4 T492I mutation increases SARS-CoV-2 infectivity by altering non-structural protein cleavage. *Cell Host Microbe*, 31(7), 1170-1184.e7. DOI: 10.1016/j.chom.2023.06.002.
25. Meng, B., Abdullahi, A., Ferreira, I., Goonawardane, N., Saito, A., & Kimura, I., et al. (2022). Altered TMPRSS2 usage by SARS-CoV-2 Omicron impacts infectivity and fusogenicity. *Nature*. 603(7902), 706-714. DOI: 10.1038/s41586-022-04474-x
26. Lennerstrand, J., Svensson, L., & Lundkvist, A. (2022) How did Omicron evolve and why does this SARS-CoV-2 variant spread so fast? *Lakartidningen*, 119, 21242
27. Conde Cardona, G., Quintana Pájar, L.D., Quintero Marzola, I.D., Ramos, Villegas Y., & Moscote Salazar, L.R. (2020). Neurotropism of SARS-CoV 2: Mechanisms and manifestations. *Neurol Sci*, 412, 116824. DOI: 10.1016/j.jns.2020.116824. Epub 2020 Apr 8.
28. Maliha, S.T., Fatemi, R., & Araf, Y. (2024) COVID-19 and the brain: understanding the pathogenesis and consequences of neurological damage. *Molecular Biology Reports*, 51(1), 318. DOI: 10.1007/s11033-024-09279-x.
29. Fancello, V., Fancello, G., Hatzopoulos, S., Bianchini, C., Stomeo, F., Pelucchi, S., & Ciorba, A. (2022). Sensorineural Hearing Loss Post-COVID-19 Infection: An Update. *Audiol Res*, 12(3), 307-315. DOI: 10.3390/audiolres12030032
30. Mustafa, M.W.M. (2020.) Audiological profile of asymptomatic COVID-19 PCR-positive cases. *Am J Otolaryngol*, 41(3), 102483. DOI: 10.1016/j.amjoto.2020.102483
31. Magro, C.M., Mulvey, J., Kubiak, J., Mikhail, S., Suster, D., Crowson, A.N., Laurence, J. & Nuovo, G. (2020). Severe COVID-19: A multifaceted viral vasculopathy syndrome. *Ann. Diagn. Pathol.*, 50, 151645. DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2020.151645
32. Uranaka, T., Kashio, A., Ueha, R., Sato, T., Bing, H., & Ying, G., et al. (2021). Expression of ACE2, TMPRSS2, and Furin in Mouse Ear Tissue, and the Implications for SARS-CoV-2 Infection. *Laryngoscope*, 131(6), E2013-E2017. DOI: 10.1002/lary.29324
33. Jiang, X., Li, D., Maghsoudloo, M., Zhang, X., Ma, W., & Fu, J. (2024) Targeting furin, a cellular proprotein convertase, for COVID-19 prevention and therapeutics. *Drug Discov Today*, 29(7), 104026. DOI: 10.1016/j.drudis.2024.104026
34. Ozer, F., & Alkan, O. (2023) Simultaneous Sudden Hearing Loss and Peripheral Facial Paralysis in a Patient with COVID-19. *Ear Nose Throat.*, 102(11), NP559-NP564. DOI: 10.1177/01455613211028094.
35. Young, A., & Ng, M. (2023). Otoacoustic Emissions Apr 17. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Retrieved from : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK580483/>
36. Eggermont, J.J. (2019). Cochlea and auditory nerve. *Handb Clin Neurol*, 160, 437-449. DOI: 10.1016/B978-0-444-64032-1.00029-1
37. Salvi, R., Sun, W., Ding, D., Chen, G.D., Lobarinas, E., Wang, J., Radziwon, K. & Auerbach, B.D. (2017). Inner Hair Cell Loss Disrupts Hearing and Cochlear Function Leading to Sensory Deprivation and Enhanced Central Auditory Gain. *Front Neurosci.*, 10, 621. DOI: 10.3389/fnins.2016.00621

38. Frazier, K.M., Hooper, J.E., Mostafa, H.H. & Stewart, C.M. (2020). SARS-CoV-2 Virus Isolated From the Mastoid and Middle Ear: Implications for COVID-19 Precautions During Ear Surgery. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 146(10), 964-966. DOI: 10.1001/jamaoto.2020.1922
39. Russo, A., Tellone, E., Barreca, D., Ficarra, S. & Lagana, G. (2022). Implication of COVID-19 on Erythrocytes Functionality: Red Blood Cell Biochemical Implications and Morpho-Functional Aspects. *Int J Mol Sci*, 23(4), 2171. DOI: 10.3390/ijms23042171
40. Reynolds, J.L. & Mahajan, S.D. (2021). SARS-CoV2 alters blood brain barrier integrity contributing to neuroinflammation. *J Neuroimmune Pharmacol*, 16(1), 4-6. DOI: 10.1007/s11481-020-09975-y
41. Butowt, R. & von Bartheld, C.S. (2021). Anosmia in COVID-19: Underlying Mechanisms and Assessment of an Olfactory Route to Brain. *Infection Neuroscientist*, 27(6), 582-603. DOI: 10.1177/1073858420956905
42. Jacob, J., Flannery, W. & Mostert, C. (2020). Novel ENT triad of anosmia, ageusia and hearing impairment in COVID-19. *Intern Med J*, 50(9), 1155. DOI: 10.1111/imj.14880
43. Chen, X., Fu, Y.Y., & Zhang, T.Y. (2019) Role of viral infection in sudden hearing loss. *J Int Med Res*, 47(7), 2865-2872. DOI: 10.1177/0300060519847860
44. Chern, A., Famuyide, A.O., Moonis, G. & Lalwani, A.K. (2021). Bilateral Sudden Sensorineural Hearing Loss and Intralabyrinthine Hemorrhage in a Patient With COVID-19. *Otol Neurotol*, 42(1), e10-e14. DOI: 10.1097/MAO.0000000000002860
45. Corazzi, V., Migliorelli, A., Bianchini, C., Pelucchi, S., & Ciorba, A. (2023). Hearing Loss and Blood Coagulation Disorders: A Review. *Hematol Rep*, 15(3), 421-431. DOI: 10.3390/hematolrep15030043
46. Knight, R., Walker, V., Ip, S., Cooper, J.A., Bolton, T. & Keene, S et al. (2022). Association of COVID-19 with major arterial and venous thrombotic diseases: a population-wide cohort study of 48 million adults in England and Wales. *Circulation*, 146(12), 892-906. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.060785.
47. Moldobaeva, A., van Rooijen, N., & Wagner, E.M. (2011). Effects of ischemia on lung macrophages. *PLoS One*, 6(11), e26716. DOI: 10.1371/journal.pone.0026716.
48. Hanff, T.C., Mohareb, A.M., Giri, J., Cohen, J.B. & Chirinos, J.A. (2020). Thrombosis in COVID-19. *Am J Hematol*, 95(12), 1578-1589. DOI: 10.1002/ajh.25982
49. De Luca, P., Scarpa, A., Ralli, M., Tassone, D., Simone, M., De Campora, L., Cassandro, C. & Di Stadio, A. (2023). Corrigendum: Auditory disturbances and SARS-CoV-2 infection: brain inflammation or cochlear affection? Systematic review and discussion of potential pathogenesis. *Front Neurol*, 14, 1234744. DOI: 10.3389/fneur.2023.1234744
50. Canales Medina, M. & Ramirez Gómez, M. (2022) Tinnitus, Sudden Sensorineural Hearing Loss, and Vestibular Neuritis As Complications of the Astra Zeneca COVID-19 Vaccine. *Cureus*, 14(1), e20906. DOI: 10.7759/cureus.20906.
51. Interim Recommendations for Use of the ChAdOx1-S [Recombinant] Vaccine against COVID-19 (AstraZeneca COVID-19 Vaccine AZD1222 Vaxzevria™, SII COVISHIELD™). (15 March 2022). Retrieved from : https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE_recommendation-AZD1222-2021.1 (accessed on 10 July 2024)
52. Zhang, Y., Bissola, A.L., Treverton, J., Hack, M., Ly-chacz, M., Kwok, S., Arnold, A. & Nazy, I. (2024). Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia: Clinico-pathologic Features and New Perspectives on Anti-PF4 Antibody-Mediated Disorders. *J Clin Med*, 13(4), 1012. DOI: 10.3390/jcm13041012
53. Yasgur, B.S. (2020). Three Stages to COVID-19 Brain Damage, New Review Suggests. Medscape. Retrieved from: <https://www.medscape.com/viewarticle/933131> (accessed on 05 July 2024)

THE ROLE OF SARS-COV-2 IN THE DEVELOPMENT OF SENSORINEURAL HEARING LOSS

©O. V. Bakalets, L. Ya. Fedoniuk

Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine

SUMMARY. The SARS-CoV-2 virus causes the development of not only respiratory and heart failure. This multi-organ infection is accompanied by symptoms of damage to the sensory systems, including the auditory system.

The aim – to study frequency, the main pathogenesis mechanisms and prognosis of coronavirus-induced sensorineural hearing loss.

Material and Methods. The study has analyzed mostly English language scientific publications with mostly high citation index. An information search was carried out on the MEDLINE/PubMed and Index Medicus platforms for the last ten years.

Results. It has been established that hair cells in the inner ear contain angiotensin-converting enzyme type 2 receptors on their membranes to which the S-protein trimmer of the SARS CoV-2 virus can attach. With the participation of two more cellular proteases, direct viral damage and development of viral-induced cochlear sensorineural hearing loss in COVID is initiated. Viral neuroinvasion of the auditory analyzer neurons probably occurs via axonal retrograde transport along the fibers of the olfactory and vagus nerves, lymphogenous or hematogenous. Secondly, a cascade of indirect damaging factors (synthesis of cytokines, autoimmune reaction, temporary or permanent ischemia, blood clotting disorder and others) aggravates pathological changes in virtually all cells of the auditory pathway. The role of post-vaccination complications also cannot be ruled out.

Conclusions. The heterogeneity of the pathophysiology of SARS-CoV-2-induced audiological changes requires further research to better understand the causes for patients and clinicians, mechanisms and methods for diagnosing persistent and transient hearing loss during and after COVID for effective disease prevention and treatment of each individual patient.

KEY WORDS: sensorineural hearing loss; COVID; coronavirus.

Отримано 10.10.2024

Електронна адреса для листування: bakalets@tdmu.edu.ua