

Особенности симптоматики и патогенеза повреждения центральной нервной системы при COVID-19 по данным клинических исследований (обзор)

Н. В. Цыган^{1,2,3}, А. П. Трашков^{1,2}, А. В. Рябцев^{1,2,3}, В. А. Яковлева^{1,2,3}, А. Л. Коневега^{1,2},
А. Г. Васильев⁴, В. Н. Цыган³, М. М. Одинак³, И. В. Литвиненко³

¹ Петербургский институт ядерной физики им. Б. П. Константинова
Национального исследовательского центра «Курчатовский институт»,
Россия, 188300, Ленинградская обл., г. Гатчина, мкр. Орлова роща, д. 1.

² Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт»,
Россия, 123182, г. Москва, пл. Академика Курчатова, д. 1.

³ Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова Министерства обороны России,
Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6.

⁴ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России,
Россия, 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.

Signs and Symptoms of Central Nervous System Involvement and Their Pathogenesis in COVID-19 According to The Clinical Data (Review)

Nikolay V. Tsygan^{1,2,3}, Alexandr P. Trashkov^{1,2}, Alexandr V. Ryabtsev^{1,2,3}, Victoria A. Yakovleva^{1,2,3},
Andrey L. Konevega^{1,2}, Andrey G. Vasiliev⁴, Vasily N. Tsygan³,
Miroslav M. Odinak³, Igor V. Litvinenko³

¹ Konstantinov St. Petersburg Institute for Nuclear Physics, National Research Center «Kurchatov Institute»,
1 mkr. Orlova roshcha, Gatchina, Leningrad region, 188300, Russia

² National Research Center «Kurchatov Institute»,
1 Akademika Kurchatova Sq., 123182 Moscow, Russia

³ Kirov Military Medical Academy,
6 Akademika Lebedeva Str., 194044 Saint Petersburg, Russia

⁴ Saint Petersburg State Pediatric Medical University,
2 Litovskaya Str., 194100 St. Petersburg, Russia

Для цитирования: Н.В. Цыган, А.П. Трашков, А.В. Рябцев, В.А. Яковлева, А.Л. Коневега, А.Г. Васильев, В.Н. Цыган, М.М. Одинак, И.В. Литвиненко. Особенности симптоматики и патогенеза повреждения центральной нервной системы при COVID-19 по данным клинических исследований (обзор). *Общая реаниматология*. 2021; 17 (3): 65–77. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-3-65-77> [На русск. и англ.]

For citation: Nikolay V. Tsygan, Alexandr P. Trashkov, Alexandr V. Ryabtsev, Victoria A. Yakovleva, Andrey L. Konevega, Andrey G. Vasiliev, Vasily N. Tsygan, Miroslav M. Odinak, Igor V. Litvinenko. Signs And Symptoms of Central Nervous System Involvement And Their Pathogenesis In COVID-19 According To the Clinical Data (Review). *Obshchaya Reanimatologiya=General Reanimatology*. 2021; 17 (3): 65–77. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-3-65-77> [In Russ. and Engl.]

Резюме

Актуальность пристальной клинической оценки поражения центральной нервной системы вирусом SARS-CoV-2 определяется низкой специфичностью ряда неврологических симптомов, сложностью объективизации жалоб пациента, неоднородной осведомленностью и настороженностью по поводу имеющегося спектра неврологических симптомов COVID-19, низкой частотой патологических изменений по данным нейровизуализации.

Цель обзора. Выявление особенностей симптоматики и патогенеза поражения центральной нервной системы при COVID-19 на основе анализа данных клинической практики.

Из более 200 первично отобранных источников литературы различных баз данных (Scopus, Web of science, РИНЦ и др.) для анализа выбрали 80 источников, из них — 72 источника, опубликованных в течение последних лет (2016–2020 гг.). Критерием исключения источников служили малая информативность и устаревшие данные.

Клиническая картина поражения центральной нервной системы при COVID-19 включает в себя: нарушение обоняния (5–98% случаев), нарушение вкусовой чувствительности (6–89%), дисфонию (28%), дисфагию (19%), количественные и качественные нарушения сознания (3–53%), головную боль (0–70%), головокружение (0–20%), менее 3% случаев — нарушение зрения, слуха, атаксию, судорожный приступ, инсульт. Анализ данных литературы позволил выделить следующие значимые механизмы воздействия высококонтагиозных коронавирусов (в том числе вируса SARS-CoV-2) на цент-

Адрес для корреспонденции:

*Николай Васильевич Цыган
E-mail: 77tn77@gmail.com

Correspondence to:

*Nikolay V. Tsygan
E-mail: 77tn77@gmail.com

ральную нервную систему: нейродегенерация (в том числе цитокининдуцированная); церебральный тромбоз и церебральная тромбоэмболия; повреждение нейрососудистой единицы; иммуноопосредованное поражение нервной ткани, приводящее к развитию инфекционно-аллергического демиелинизирующего процесса.

Рассмотрели симптомы поражения нервной системы при COVID-19, такие как головная боль, головокружение, нарушение обоняния и вкусовых ощущений, изменение уровня сознания, бульбарные нарушения (дисфагия, дисфония). Соответственно, проанализировали данные о возможных путях проникновения SARS-CoV-2 в центральную нервную систему и механизмы поражения нервной ткани.

По результатам проведенного анализа отечественной и зарубежной литературы показали высокую частоту и полиморфность симптомов поражения центральной нервной системы, а также важную роль сосудистого поражения головного мозга и нейродегенерации в патогенезе COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19; SARS-CoV-2; центральная нервная система; центральная гипертермия; гипоксия; нейродегенерация

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке НИЦ «Курчатовский институт» (приказ №1363 от 25.06.2019 г.).

Summary

Detailed clinical assessment of the central nervous system involvement in SARS-CoV-2 infection is relevant due to the low specificity of neurological manifestations, the complexity of evaluation of patient complaints, reduced awareness of the existing spectrum of neurological manifestations of COVID-19, as well as low yield of the neurological imaging.

The aim. To reveal the patterns of central nervous system involvement in COVID-19 and its pathogenesis based on clinical data.

Among more than 200 primary literature sources from various databases (Scopus, Web of Science, RSCI, etc.), 80 sources were selected for evaluation, of them 72 were published in the recent years (2016–2020). The criteria for exclusion of sources were low relevance and outdated information.

The clinical manifestations of central nervous system involvement in COVID-19 include smell (5–98% of cases) and taste disorders (6–89%), dysphonia (28%), dysphagia (19%), consciousness disorders (3–53%), headache (0–70%), dizziness (0–20%), and, in less than 3% of cases, visual impairment, hearing impairment, ataxia, seizures, stroke. Analysis of the literature data revealed the following significant mechanisms of the effects of highly contagious coronaviruses (including SARS-CoV-2) on the central nervous system: neurodegeneration (including cytokine-induced); cerebral thrombosis and thromboembolism; damage to the neurovascular unit; immune-mediated damage of nervous tissue, resulting in infection and allergy-induced demyelination.

The neurological signs and symptoms seen in COVID-19 such as headache, dizziness, impaired smell and taste, altered level of consciousness, bulbar disorders (dysphagia, dysphonia) have been examined. Accordingly, we discussed the possible routes of SARS-CoV-2 entry into the central nervous system and the mechanisms of nervous tissue damage.

Based on the literature analysis, a high frequency and variability of central nervous system manifestations of COVID-19 were revealed, and an important role of vascular brain damage and neurodegeneration in the pathogenesis of COVID-19 was highlighted.

Keywords: COVID-19; SARS-CoV-2; central nervous system; hypoxia; neurodegeneration

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest. The manuscript (or any part of it) has not been published previously or is not under consideration for publication elsewhere.

Acknowledgments. The work was supported by the NRC «Kurchatov Institute» (order №1363).

DOI:10.15360/1813-9779-2021-3-65-77

Введение

Основной мишенью в патогенезе COVID-19 является дыхательная система человека, однако по мере накопления клинических наблюдений стал очевидным ее нейроинвазивный потенциал, что подтверждается высокой распространенностью неврологических симптомов COVID-19, например, выявлением гипопии или аносмии в 98% случаев по результатам количественной оценки обонятельной чув-

Introduction

The human respiratory system is the main target in the pathogenesis of COVID-19, however its neuroinvasive potential has become apparent over time as clinical observations have accumulated, as evidenced by the high prevalence of COVID-19 neurological manifestations, such as hypo- or anosmia in 98% of cases diagnosed by olfactory assessment [1]. The relevance of detailed assessment of clinical central nervous system involvement in

ствительности [1]. Актуальность пристальной клинической оценки поражения центральной нервной системы (ЦНС) вирусом SARS-CoV-2 определяется также низкой специфичностью ряда неврологических симптомов, сложностью объективизации жалоб пациента, неоднородной осведомленностью и настороженностью по поводу имеющегося спектра неврологических симптомов COVID-19, низкой частотой патологических изменений по данным нейровизуализации.

С учетом вышеизложенного целью обзора является выявление особенностей симптоматики и патогенеза поражения центральной нервной системы при COVID-19 на основе анализа данных клинической практики.

Анализ отечественной и зарубежной литературы демонстрирует преимущественно описательный характер исследований (в том числе международных многоцентровых исследований), отсутствие единой концепции патогенеза поражения нервной системы вирусом SARS-CoV-2 и недостаточность сведений об отдаленных неврологических последствиях COVID-19.

К симптомам COVID-19, традиционно рассматриваемым в структуре синдрома общей инфекционной интоксикации, при этом возможно связанным с поражением ЦНС, относятся гипертермия (более 90% случаев); повышенная утомляемость (45%); головная боль (8–70%); головокружение (до 20% случаев). Гипертермия является частым симптомом в структуре синдрома общей инфекционной интоксикации при острых респираторных заболеваниях, однако при COVID-19 отмечается низкая эффективность применения жаропонижающих средств, что характеризует преимущественно центральный генез гипертермии.

Клиническая картина поражения ЦНС при COVID-19 включает нарушение обоняния (5–98% случаев), нарушение вкусовой чувствительности (6–89%), дисфонию (28%), дисфагию (19%), количественные и качественные нарушения сознания (3–53%), менее 3% случаев — нарушение зрения, слуха, атаксию, судорожный приступ, инсульт.

Нарушение обоняния является одним из самых распространенных симптомов повреждения нервной системы при COVID-19 (до 98% случаев) [1–21]. Появление гипо- и anosмии обычно происходит в первые дни заболевания [2, 6, 7, 15, 19], длительность нарушений в среднем составляет 1–2 недели [6–8, 13, 15, 17, 19]. Наибольший объем выборки имело исследование Lechien J. R. с соавт. (2020) (1420 пациентов, средний возраст пациентов — 39 лет), частота гипо- и anosмии составила 70% [8]. Все включенные в анализ исследования выполнены в одно время (первая половина 2020 г.),

SARS-CoV-2 infection is also due to the low specificity of many neurological signs and symptoms, the complexity of standardized patient symptom evaluation, reduced awareness of COVID-19 neurological manifestations and low yield of neuroimaging tests.

Therefore, the aim of this review is to reveal the clinical manifestations of central nervous system involvement in COVID-19 and their mechanisms based on the analysis of clinical data.

Analysis of Russian and international literature shows mainly descriptive studies (including international multicenter studies), lack of a unified pathogenesis concept of SARS-CoV-2-associated nervous system damage and insufficient data on the long-term neurological consequences of COVID-19.

The symptoms of COVID-19 traditionally considered as intoxication-related and possibly associated with CNS damage include fever (over 90% of cases), fatigue (45%), headache (8–70%), and dizziness (up to 20% of cases). Fever is a frequent sign of infection-related intoxication in acute respiratory diseases, but in COVID-19 the efficacy of antipyretics is low, which suggests a predominantly central origin of hyperthermia.

The clinical manifestations of central nervous system damage in COVID-19 include olfactory impairment (5–98% of cases), gustatory disorders (6–89%), dysphonia (28%), dysphagia (19%), altered consciousness (3–53%), and, in less than 3% of cases, visual or hearing disorders, ataxia, seizures or stroke.

Smell disorders are among the most common signs of nervous system involvement in COVID-19 (up to 98% of cases) [1–21]. Hypo- and anosmia usually occur in the first days of the disease [2, 6, 7, 15, 19] and persist for an average of 1–2 weeks [6–8, 13, 15, 17, 19]. The study by Lechien J. R. et al. (2020) (1420 patients with the mean age of 39 years), the frequency of hypo- and anosmia was 70% [8]. All the studies included in the analysis were performed at the same time (first half of 2020), so the wide variation in the frequency of olfactory disorders is unlikely to be explained by altered properties of the SARS-CoV-2 over time. In studies with a sample size of more than 100 observations in East Asian countries, the frequency of olfactory disorders was less than 50% [2, 11], while in Western countries it was as high as 86% [3, 5, 8].

A similar situation is seen with taste disorders. In studies with a sample size of more than 100 observations, the prevalence of dys- and ageusia ranged from 5% to 89% [2–8, 10–14, 16, 20, 21], with lower rates in East Asian countries (5–34%) [2, 11] and quite high ones in Western countries (54–89%) [3, 5, 8]. Differences in olfactory and gustatory assessment tools may account for the variability in the results obtained. Noticeably, the high-

поэтому маловероятно, что большой разброс частоты нарушений обоняния может объясняться изменением свойств вируса SARS-CoV-2 с течением времени. В исследованиях с объемом выборки более 100 наблюдений, проведенных в странах Восточной Азии, частота выявления нарушений обоняния составила менее 50% [2, 11], при этом в западных странах она достигала 86% [3, 5, 8].

Аналогичная ситуация прослеживается при оценке вкусовых нарушений. В исследованиях с объемом выборки более 100 наблюдений распространенность гипо- и агевзии варьирует от 5 до 89% [2–8, 10–14, 16, 20, 21], с более низким процентом выявления в странах Восточной Азии (5–34%) [2, 11] и достаточном высоким в западных странах (54–89%) [3, 5, 8]. Определенный вклад в вариативность полученных результатов могут вносить различия в методике оценки как обонятельной, так и вкусовой чувствительности. Обращает на себя внимание, что наибольшая частота нарушений обоняния и вкусовой чувствительности была выявлена в исследовании, проведенном оториноларингологами Lechien J. R. с соавт. [5].

При COVID-19 возможной причиной высокой частоты нарушений обоняния и вкусового восприятия может являться катаральное воспаление, однако при других острых респираторных заболеваниях настолько сильной связи не прослеживается [4, 22]. Учитывая высокую частоту развития нарушений обоняния (до 98% случаев) и вкусового восприятия (до 89% случаев) и очевидное преобладание этих двух симптомов в структуре клинических проявлений поражения ЦНС, большую долю тотального нарушения этих видов чувствительности (аносмии и агевзии), а также их кратковременность и обратимость, ключевым механизмом нарушений обонятельной и вкусовой чувствительности наиболее вероятно является поражение рецепторного аппарата.

Нарушение сознания является крайне гетерогенным и полиморфным симптомом, который характеризует многие соматические заболевания. В клинической картине COVID-19 его частота составляет 3–8% случаев [2, 23–25], однако достигает 53% у лиц старческого возраста при тяжелом течении заболевания [26]. Необходимо отметить, что распространенность данного симптома не имела разницы в странах Восточной Азии и западных странах.

Булбарные нарушения при COVID-19 выявлены только в исследовании Lechien J. R. с соавт. (2020), которое было проведено в Европе (средний возраст пациентов составил 39 лет): частота дисфонии — 28%, дисфагии — 19% случаев [5]. В других включенных в анализ исследованиях сведения по дисфонии и дисфа-

гии частоты обонятельных и вкусовых нарушений не были выявлены. В исследовании Lechien J. R. et al. частота нарушений обоняния и вкуса была выявлена у 86% и 89% пациентов соответственно [5].

В COVID-19, вирус-индуцированное воспаление может быть возможной причиной высокой частоты обонятельных и вкусовых нарушений, однако в других острых респираторных заболеваниях такой ассоциации не выявлено [4, 22]. Учитывая высокую частоту обонятельных и вкусовых нарушений (до 98% и 89% соответственно) и их очевидное преобладание среди клинических проявлений поражения ЦНС, наиболее вероятной причиной нарушений обоняния и вкуса может быть повреждение рецепторного аппарата.

Измененное сознание является крайне гетерогенным и полиморфным симптомом, который встречается при многих заболеваниях. В исследовании Lechien J. R. et al. частота изменений сознания была выявлена у 53% пациентов [26]. Важно отметить, что распространенность этого симптома не имела разницы между странами Восточной Азии и западными странами.

Булбарные нарушения при COVID-19 были описаны только в исследовании Lechien J. R. et al. (2020), в котором были включены пациенты из Европы (средний возраст 39 лет): частота дисфонии была 28%, дисфагии — 19% [5]. В других исследованиях, включенных в анализ, дисфония и дисфагия не были описаны, что, скорее всего, связано с тем, что в исследовании Lechien J. R. et al. была проведена специальная оториноларингологическая оценка глотания и вокализации.

Дисфония и дисфагия могут быть частью бульбарных и псевдобульбарных синдромов, которые, в свою очередь, возникают из-за поражения ствола мозга или двустороннего супрануклеарного повреждения. Согласно Helms J. et al. (2020), пациенты с COVID-19 редко демонстрируют острые поражения мозга на МРТ [27], поэтому дисфония и дисфагия вряд ли вызваны псевдобульбарным синдромом. Однако дисфония и дисфагия как часть бульбарного синдрома без фокальных изменений на МРТ часто встречаются при нейродегенеративных заболеваниях, в первую очередь при боковой амиотрофической склерозе, что указывает на роль нейродегенерации в повреждении ЦНС при SARS-CoV-2. Учитывая предыдущие данные о высокой заразности коронавирусных инфекций и экстраполируя их на SARS-CoV-2, следует отметить, что в экспериментах на мышах вирус MERS при интраназальном введении достигал ствола мозга и таламуса через обонятельные нервы [28], в то время как вирус SARS-CoV-2 вызывает гибель нейронов без признаков воспаления в мозге [29], что указывает на типичный нейродегенеративный процесс. Несколько исследований подтвердили ассоциацию между SARS-CoV-2 и повышенным риском болезни Паркинсона и рассеянного склероза [30–37]. Другой вероятной причиной дисфонии и дисфагии при COVID-19 может быть пре-

гии не были представлены, что наиболее вероятно объясняется прицельной оценкой глотания и голосообразования в рамках оториноларингологического осмотра в исследовании Lechien J. R. с соавт.

Дисфония и дисфагия могут входить в структуру бульбарного и псевдобульбарного синдромов, которые, в свою очередь, являются проявлением поражения либо ствола головного мозга, либо двустороннего надъядерного поражения. По данным Helms J. с соавт. (2020), у пациентов с COVID-19 по результатам магнитно-резонансной томографии крайне редко выявляются острые патологические изменения вещества головного мозга [27], следовательно, предположить, что причиной развития дисфонии и дисфагии является псевдобульбарный синдром вряд ли возможно. Однако дисфония и дисфагия в структуре бульбарного синдрома без очаговых изменений вещества головного мозга по данным магнитно-резонансной томографии часто встречаются при нейродегенеративных заболеваниях, прежде всего, боковом амиотрофическом склерозе, что позволяет предположить роль нейродегенерации в поражении ЦНС вирусом SARS-CoV-2. Принимая во внимание полученные ранее данные о высококонтагиозных коронавирусных инфекциях и экстраполируя их на вирус SARS-CoV-2, необходимо отметить, что, по данным экспериментальных исследований на лабораторных мышах, вирус MERS при интраназальном введении способен достигать ствола головного мозга и таламуса через обонятельные нервы [28], а вирус SARS-CoV инициирует гибель нейронов в отсутствие признаков воспалительных изменений вещества головного мозга [29], что также характеризует типовой нейродегенеративный процесс. В ряде исследований подтверждена связь между вирусом SARS-CoV и более высоким риском развития болезни Паркинсона и рассеянного склероза [30–37]. Еще одной вероятной причиной дисфонии и дисфагии при COVID-19 может являться преимущественно демиелинизирующее поражение черепных нервов каудальной группы. Предположительно, аутоиммунное поражение периферической нервной системы при COVID-19 может являться причиной ряда симптомов (миалгии, нестойкого онемения в конечностях по мозаичному типу), что требует оценки по данным электронейромиографии, однако в доступной отечественной и зарубежной литературе отсутствуют сведения о результатах электрофизиологической оценки периферических нервов при COVID-19 (за исключением случаев развития синдрома Гийена–Барре).

Распространенность цефалгического синдрома у пациентов с COVID-19 составляет 0–70% [1–4, 6, 8–11, 24, 25, 38–63], головокруже-

dominantly demyelinating damage to the caudal cranial nerves. Presumably, autoimmune damage of the peripheral nervous system in COVID-19 may result in several signs and symptoms (myalgia, non-sustained mixed-type numbness in the limbs) requiring electroneuromyography; however, the available Russian and international literature lacks electrophysiological data of peripheral nerves involvement in COVID-19 (except for the cases of Guillain-Barré syndrome).

Headache is seen in 0–70% [1–4, 6, 8–11, 24, 25, 38–63], whereas dizziness was reported in 0–20% of patients with COVID-19 [2, 8, 10, 11, 23, 25, 47, 48, 50, 55, 57, 59, 62, 63]. Headache is more common in patients with gastrointestinal manifestations [43] and has a low frequency when no radiological evidence of lung damage is found [44].

Muscle pain, along with non-specific cerebral presentations, can be associated with acute respiratory diseases, especially influenza. The frequency of myalgia in COVID-19 is 0–70% [1, 4, 8, 9, 23–25, 38–40, 40–42, 46–48, 50, 51, 54–56, 58–60, 62–71]. Interestingly, in patients with a transplanted kidney, the incidence of myalgia in COVID-19 was 5% [64], which is most likely due to concomitant aggressive immunosuppressive therapy.

Potential routes of SARS-CoV-2 entry into the brain include hematologic spread combined with increased permeability of the blood-brain barrier, retrograde transport via olfactory neurons [2] or vagal nerve afferents from lungs or gastrointestinal tract [72]. In retrograde entry through mechanoreceptors and chemoreceptors of lungs, SARS-CoV-2 could affect respiratory and vasomotor centers of medulla oblongata, causing neurogenic respiratory failure [72, 73].

Wu Y. et al. (2020) presented the most detailed concept of mechanisms responsible for the brain damage in coronavirus infection [74]. According to the authors, the main mechanisms of neuronal damage resulting in toxic infectious encephalopathy, viral encephalitis and acute cerebrovascular events can include:

- direct viral damage causing impaired circulation and demyelination;
- hypoxic damage and increased anaerobic metabolism;
- interaction with angiotensin-converting enzyme-2 (ACE2) receptors;
- immune damage leading to systemic inflammatory response syndrome.

ACE2 receptors are found in the cerebral microcirculatory system, which may contribute to brain vulnerability in COVID-19 [75, 76].

Pathomorphological abnormalities in the brain of patients with COVID-19 were detailed by Zairatyants O. V. et al. (2020) [77] and include diffuse hypoxic and focal ischemic lesions of different sizes with occasional ischemic infarcts (in large ar-

ния — 0–20% случаев [2, 8, 10, 11, 23, 25, 47, 48, 50, 55, 57, 59, 62, 63]. Головная боль чаще выявляется у пациентов с наличием симптомов поражения желудочно-кишечного тракта [43] и имеет низкую частоту при отсутствии радиологических данных о поражении легких [44].

Боль в мышцах, наряду с общемозговой симптоматикой, может сопровождать острые респираторные заболевания, в особенности грипп. Частота миалгии при COVID-19 составляет 0–70% [1, 4, 8, 9, 23–25, 38–40, 40–42, 46–48, 50, 51, 54–56, 58–60, 62–71]. Интересно, что у пациентов с трансплантированной почкой частота выявления миалгии при COVID-19 составила 5% [64], что наиболее вероятно обусловлено сопутствующей интенсивной иммуносупрессивной терапией.

Потенциальные пути проникновения вируса SARS-CoV-2 в ЦНС включают в себя гематогенное распространение в сочетании с повышением проницаемости гематоэнцефалического барьера, ретроградную передачу через обонятельные нейроны [2], ретроградную передачу через блуждающий нерв из дыхательной системы и желудочно-кишечного тракта [72]. Предполагается, что, проникая ретроградно через механорецепторы и хеморецепторы легких, вирус SARS-CoV-2 может поражать дыхательный и сосудодвигательный центры продолговатого мозга, что может сопровождаться нейрогенной дыхательной недостаточностью [72, 73].

Наиболее полное представление о патогенезе влияния высококонтагиозной коронавирусной инфекции на ЦНС представили Wu Y. с соавт. (2020) [74]. По мнению авторов, к основным механизмам повреждения нервной системы, приводящим к развитию токсической инфекционной энцефалопатии, вирусному энцефалиту и острым цереброваскулярным заболеваниям, можно отнести:

- непосредственно вирусное повреждение за счет нарушения циркуляции крови и демиелинизации;
- гипоксическое повреждение и повышение анаэробного метаболизма;
- взаимодействие с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента-2;
- иммунное повреждение с развитием синдрома системного воспалительного ответа.

Рецепторы ангиотензинпревращающего фермента-2 представлены в микроциркуляторном русле головного мозга, что может обуславливать его уязвимость при COVID-19 [75, 76].

Патоморфологические изменения головного мозга у пациентов с COVID-19 подробно описаны Зайратьянц О. В. с соавт. (2020) [77] и включают: диффузные гипоксические и очаговые ишемические повреждения разной

arterial thrombosis), microangiopathy, vasculitis, diapedetic and confluent hemorrhages, sometimes progressing to hemorrhagic infarcts and less commonly to intracerebral hematomas. In some cases, the differential diagnosis of manifestations and complications of COVID-19 with cerebrovascular diseases can be challenging, especially in comorbid patients. Another issue to consider is specific encephalitis and meningitis potentially causing lymphoid perivascular and meningeal infiltration (sepsis can be absent as well).

Analysis of the literature data highlighted the following significant mechanisms of the impact of highly contagious coronaviruses (including SARS-CoV-2) on central nervous system: neurodegeneration (including cytokine-induced), cerebral thrombosis and thromboembolism, damage to the neurovascular unit, immune-mediated damage of nervous tissue, leading to the infection-induced and allergic demyelination.

Few reports of neuroimaging features of SARS-CoV-2 associated brain damage were made available. In March 2020, radiological evidence of COVID-19 brain damage manifested as acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy was published. Politi L. S. et al. (2020) demonstrated topically correlated cortical changes in COVID-19-induced anosmia for the first time in vivo using neuroimaging studies [78], which in combination with the above-mentioned assumed leading role of receptor damage suggests a secondary injury of olfactory neurons involved in the pathogenesis of COVID-19-induced anosmia.

According to Mao L. et al. (2020) who examined 214 patients hospitalized for COVID-19, the incidence of acute stroke was 2.8% (6 cases, including 5 ischemic ones), while in severe COVID-19 it reached 5.7% (5 cases, including 4 ischemic ones) [2]. In 2 out of 6 cases, the stroke developed without typical COVID-19 presentations, however the clinical, laboratory, and radiological manifestations appeared several days later.

COVID-19 can associate with an increased risk of cerebrovascular accidents and subsequent adverse clinical outcome. In medical and surgical practice, the perioperative period has a similar pattern. Among intrahospital strokes, 30% are perioperative, which can be considered as a clinical model of cerebrovascular accident because this type of stroke has a pre-defined time of onset. Pathogenesis, prevention and treatment of perioperative stroke have been studied in detail, as well as the pattern of postoperative cerebral dysfunction [79, 80] (see figure).

Embolism, hypoperfusion, hypoxia, cerebral microhemorrhage, and systemic inflammatory response play a key role in the pathogenesis of perioperative stroke and postoperative cerebral dysfunction, which corresponds to the main mechanisms of vascular brain damage in COVID-19. The similarity

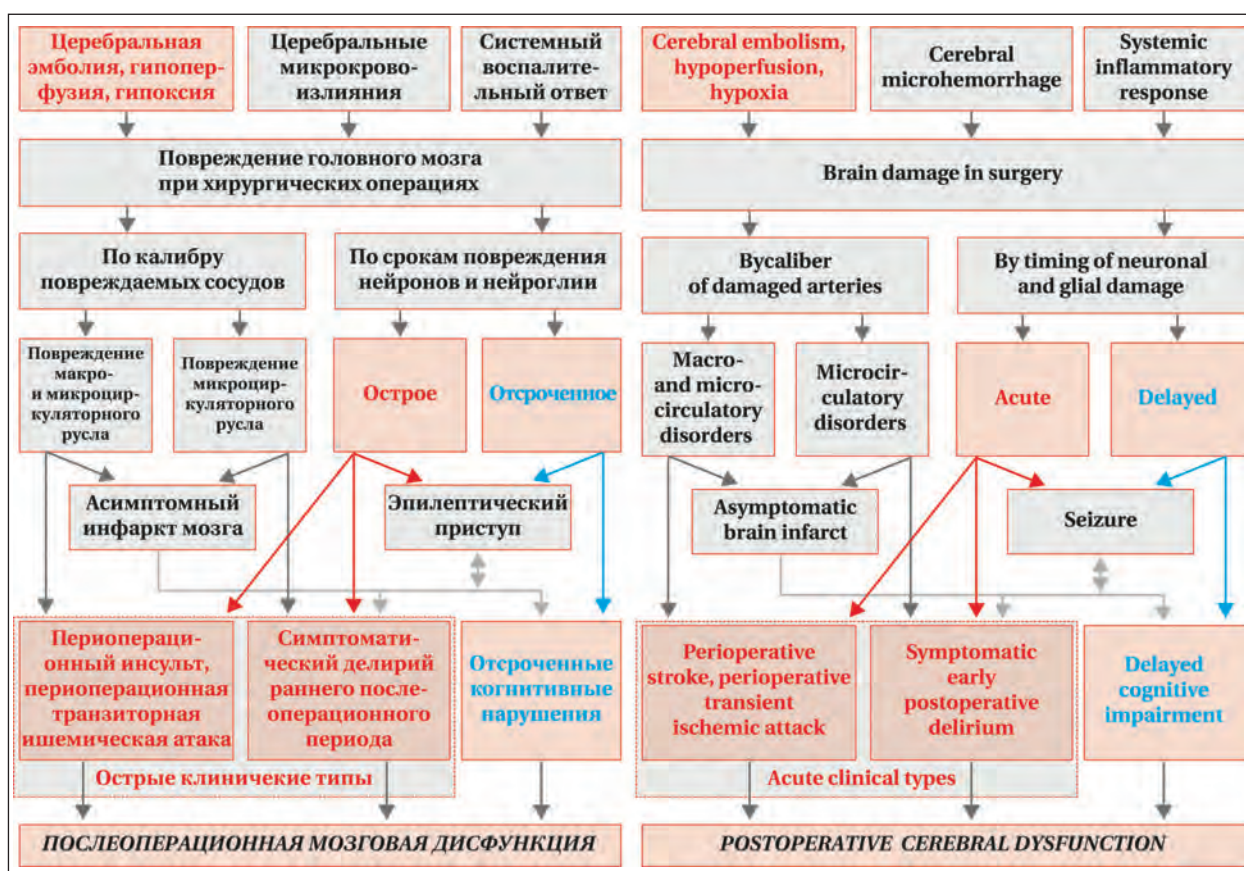


Схема патогенеза периоперационного инсульта и послеоперационной мозговой дисфункции в хирургии [79, 80].
Pathogenesis of perioperative stroke and postoperative cerebral dysfunction in surgical patients [79, 80].

величины, вплоть до развития ишемических инфарктов (при тромбозах крупных артерий); микроангиопатию; васкулит; диапедзные и сливные кровоизлияния, иногда прогрессирующие до геморрагических инфарктов и реже внутримозговых гематом. В ряде случаев серьезную проблему представляет дифференциальная диагностика проявлений и осложнений COVID-19 с цереброваскулярными заболеваниями, особенно у коморбидных пациентов, а также невозможность исключить специфический энцефалит и менингит как причину лимфоидной периваскулярной и оболочечной инфильтрации (в том числе и в отсутствие сепсиса).

Анализ данных литературы позволил выделить следующие значимые механизмы воздействия высококонтагиозных коронавирусов (в том числе вируса SARS-CoV-2) на ЦНС: нейродегенерация (в том числе цитокининдуцированная); церебральный тромбоз и церебральная тромбоэмболия; повреждение нейрососудистой единицы; иммуноопосредованное поражение нервной ткани, приводящее к развитию инфекционно-аллергического демиелинизирующего процесса.

В литературе представлены немногочисленные наблюдения нейровизуализационных

of the main therapeutic targets makes it possible to use the results of studies on the prevention and treatment of perioperative stroke and postoperative cerebral dysfunction (including the preventive use of a combination succinic acid-based antihypoxic drug) [79] to outline the preventive and therapeutic strategies for cerebral vascular damage in COVID-19.

Conclusion

Thus, the analysis of available literature has shown a high frequency and variability of neurological COVID-19 manifestations, as well as an important role of cerebral vascular damage and neurodegeneration in the pathogenesis of COVID-19.

особенностей поражения ЦНС вирусом SARS-CoV-2. В марте 2020 г. были опубликованы радиологические данные о поражении головного мозга при COVID-19 в виде острой геморрагической некротизирующей энцефалопатии. Politi L. S. с соавт. (2020) по данным нейровизуализации впервые *in vivo* продемонстрировали при аносии вследствие COVID-19 топически коррелирующие изменения коры головного мозга [78], что в сочетании с вышеизложенными предпосылками к ведущей роли

поражения рецепторного аппарата позволяет предположить вторичное поражение обонятельных нейронов в патогенезе anosмии при COVID-19.

По данным Мао L. и соавт. (2020), по результатам обследования 214 пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19, частота острого нарушения мозгового кровообращения составила 2,8% (6 случаев, из них 5 — по ишемическому типу), а при тяжелом течении COVID-19 — 5,7% (5 случаев, из них 4 — по ишемическому типу) [2]. Из 6 случаев мозгового инсульта в 2 случаях инсульт дебютировал в отсутствие типичных симптомов COVID-19, однако эти клинические, лабораторные и рентгенологические признаки появились через несколько дней.

Период болезни COVID-19 сопровождается повышенным риском развития острого нарушения мозгового кровообращения, которое, в свою очередь, в значительной степени повышает риск неблагоприятного клинического исхода COVID-19. В клинической и хирургической практике аналогичной особенностью обладает периоперационный период. Среди внутригоспитальных инсультов 30% составляют периоперационные инсульты, которые могут быть рассмотрены в качестве клинической модели острого сосудистого события, поскольку это единственный вид инсульта, который имеет заранее очерченные сроки дебюта. Особенности

патогенеза, профилактики и лечения периоперационного инсульта подробно изучены, в том числе в структуре послеоперационной мозговой дисфункции [79, 80] (рисунок).

Ключевую роль в патогенезе периоперационного инсульта и послеоперационной мозговой дисфункции играют эмболия, гипоперфузия, гипоксия, церебральные микрокровоизлияния и системный воспалительный ответ, что соответствует основным механизмам сосудистого повреждения вещества головного мозга при COVID-19. Идентичность основных терапевтических мишеней позволяет использовать результаты исследований по профилактике и лечению периоперационного инсульта и послеоперационной мозговой дисфункции (в том числе профилактического применения комплексного антигипоксанта на основе янтарной кислоты) [79] для определения тактики профилактики и лечения сосудистого поражения головного мозга при COVID-19.

Заключение

Таким образом, по результатам проведенного анализа отечественной и зарубежной литературы показана высокая частота и полиморфность симптомов поражения ЦНС, а также важная роль сосудистого поражения головного мозга и нейродегенерации в патогенезе COVID-19.

Литература

1. Moein S.T., Hashemian S.M., Mansourafshar B., Khorram-Tousi A., Tabarsi P., Doty R.L. Smell dysfunction: a biomarker for COVID-19. *Int. Forum of Allergy Rhinol.* 2020; 10 (8): 944–950. DOI: 10.1002/alr.22587. PMID: 32301284.
2. Mao L., Jin H., Wang M., Hu Y., Chen S., He Q., Chang J., Hong C., Zhou Y., Wang D., Miao X., Li Y., Hu B. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurology.* 2020; 77 (6): 683–690. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.1127.
3. Yan C.H., Faraji F., Prajapati D.P., Ostrander B.T., DeConde A.S. Self-reported olfactory loss associates with outpatient clinical course in COVID-19. *Int. Forum of Allergy Rhinol.* 2020; 10 (7): 821–831. DOI: 10.1002/alr.22592. PMID: 32329222.
4. Yan C.H., Faraji F., Prajapati D.P., Boone C.E., DeConde A.S. Association of chemosensory dysfunction and COVID-19 in patients presenting with influenza-like symptoms. *Int. Forum of Allergy Rhinol.* 2020; 10 (7): 806–813. DOI: 10.1002/alr.22579. PMID: 32279441.
5. Lechien J.R., Chiesa-Estomba C.M., De Siati D.R., Horoi M., Le Bon S.D., Rodriguez A., Dequanter D., Blecic S., El Afia F., Distinguin L., Chekkoury-Idrissi Y., Hans S., Delgado I.L., Calvo-Henriquez C., Lavigne P., Falanga C., Barillari M.R., Cammaroto G., Khalife M., Leich P., Souchay C., Rossi C., Journe F., Hsieh J., Edjlali M., Carlier R., Ris L., Lovato A., De Filippis C., Coppee E., Fakhry N., Ayad T., Saussez S. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur. arch. otorhinolaryngol.* 2020; 277 (8): 2251–2261. DOI: 10.1007/s00405-020-05965-1. PMID: 32253535.
6. Vaira L.A., Salzano G., Riu G.D. The importance of olfactory and gustatory disorders as early symptoms of coronavirus disease (COVID-19). *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2020; 58 (5): 615–616. DOI: 10.1016/j.bjoms.2020.04.024. PMID: 32362452.
7. Beltrán-Corbellini Á., Chico-García J.L., Martínez-Poles J., Rodríguez-Jorge F., Natera-Villalba E., Gómez-Corral J., Gómez-López A., Monreal E., Parra-Díaz P., Cortés-Cuevas J.L., Galán J.C., Fragola-Arnau C., Porta-Etessam J., Masjuan J., Alonso-Cánovas A. 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; 27 (9): 1738–1741. DOI: 10.1111/ene.14273. PMID: 32449247.

References

1. Moein S.T., Hashemian S.M., Mansourafshar B., Khorram-Tousi A., Tabarsi P., Doty R.L. Smell dysfunction: a biomarker for COVID-19. *Int. Forum of Allergy Rhinol.* 2020; 10 (8): 944–950. DOI: 10.1002/alr.22587. PMID: 32301284.
2. Mao L., Jin H., Wang M., Hu Y., Chen S., He Q., Chang J., Hong C., Zhou Y., Wang D., Miao X., Li Y., Hu B. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurology.* 2020; 77 (6): 683–690. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.1127.
3. Yan C.H., Faraji F., Prajapati D.P., Ostrander B.T., DeConde A.S. Self-reported olfactory loss associates with outpatient clinical course in COVID-19. *Int. Forum of Allergy Rhinol.* 2020; 10 (7): 821–831. DOI: 10.1002/alr.22592. PMID: 32329222.
4. Yan C.H., Faraji F., Prajapati D.P., Boone C.E., DeConde A.S. Association of chemosensory dysfunction and COVID-19 in patients presenting with influenza-like symptoms. *Int. Forum of Allergy Rhinol.* 2020; 10 (7): 806–813. DOI: 10.1002/alr.22579. PMID: 32279441.
5. Lechien J.R., Chiesa-Estomba C.M., De Siati D.R., Horoi M., Le Bon S.D., Rodriguez A., Dequanter D., Blecic S., El Afia F., Distinguin L., Chekkoury-Idrissi Y., Hans S., Delgado I.L., Calvo-Henriquez C., Lavigne P., Falanga C., Barillari M.R., Cammaroto G., Khalife M., Leich P., Souchay C., Rossi C., Journe F., Hsieh J., Edjlali M., Carlier R., Ris L., Lovato A., De Filippis C., Coppee E., Fakhry N., Ayad T., Saussez S. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur. arch. otorhinolaryngol.* 2020; 277 (8): 2251–2261. DOI: 10.1007/s00405-020-05965-1. PMID: 32253535.
6. Vaira L.A., Salzano G., Riu G.D. The importance of olfactory and gustatory disorders as early symptoms of coronavirus disease (COVID-19). *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2020; 58 (5): 615–616. DOI: 10.1016/j.bjoms.2020.04.024. PMID: 32362452.
7. Beltrán-Corbellini Á., Chico-García J.L., Martínez-Poles J., Rodríguez-Jorge F., Natera-Villalba E., Gómez-Corral J., Gómez-López A., Monreal E., Parra-Díaz P., Cortés-Cuevas J.L., Galán J.C., Fragola-Arnau C., Porta-Etessam J., Masjuan J., Alonso-Cánovas A. 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; 27 (9): 1738–1741. DOI: 10.1111/ene.14273. PMID: 32449247.

8. Lechien J.R., Chiesa-Estomba C.M., Place S., Laethem Y.V., Cabaraux P., Mat Q., Huet K., Plzak J., Horoi M., Hans S., Barillari M.R., Cammaroto G., Fakhry N., Martiny D., Ayad T., Jouffe L., Hopkins C., Saussez S. Clinical and epidemiological characteristics of 1420 European patients with mild-to-moderate coronavirus disease 2019. *J. Intern. Med.* 2020; 288 (3): 335–344. DOI: 10.1111/joim.13089. PMID: 32352202.
9. Tostmann A., Bradley J., Bousema T., Yiek W.K., Holwerda M., Bleeker-Rovers C., Oever J., Meijer C., Rahamat-Langendoen J., Hopman J., Geest-Blankert N. van der, Wertheim H. 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. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.16.2000508. PMID: 32347200.
10. Aggarwal S., Garcia-Telles N., Aggarwal G., Lavie C., Lippi G., Henry B.M. Clinical features, laboratory characteristics, and outcomes of patients hospitalized with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Early report from the United States. *Diagnosis (Berl.)* 2020; 7 (2): 91–96. DOI: 10.1515/dx-2020-0046. PMID: 32352401.
11. Kim G.U., Kim M.J., Ra S.H., Lee J., Bae S., Jung J., Kim S.H. Clinical characteristics of asymptomatic and symptomatic patients with mild COVID-19. *Clin. Microbiol. Infect.* 2020; 26 (7): 948.e1–948.e3. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.04.040. PMID: 32360780.
12. Bénézit F., Turnier P.L., Declerck C., Paillé C., Revest M., Dubé V., Tattevin P., Arvieux C., Baldeyrou M., Chapplain J.M., Comacle P., Patrat-Delon S., Maillard A., Poinot M., Pronier C., Souala F., Thibault V., Abgueguen P., Cormier H., Delbos V., Chapelle M., Ducancelle A., Mahieu R., Rabier V., Rehaïem S., Vandamme Y., Biron C., Brochon J., Boutoille D., Chauveau M., Deschanvres C., Gaborit B.J., Jenurin J., Lecomte R., Lefebvre M., Raffi F. Utility of hyposmia and hypogeusia for the diagnosis of COVID-19. *Lancet Infect. Dis.* 2020; 20 (9): 1014–1015. DOI: 10.1016/S1473-3099 (20)30297-8. PMID: 32304632.
13. Martin-Sanz E., Riestra J., Yebra L., Larran A., Mancino F., Yanes-Diaz J., Garrote M., Colmenero M., Montiel E., Molina C., Moreno D., Rodríguez A., Monedero G., Sanz-Fernández R., Gonzalez R., Esteban-Sanchez J. Prospective Study in 355 Patients With Suspected COVID-19 Infection: Value of Cough, Subjective Hyposmia, and Hypogeusia. *Laryngoscope.* 2020; 130 (11): 2674–2679. DOI: 10.1002/lary.28999. PMID: 32686164.
14. Nouchi A., Chastang J., Miyara M., Lejeune J., Soares A., Ibanez G., Saadoun D., Morélot-Panzini C., Similowski T., Amoura Z., Boddart J., Caumes E., Bleibtreu A., Lorenzo A., Tubach E., Pourcher V. Prevalence of hyposmia and hypogeusia in 390 COVID-19 hospitalized patients and outpatients: a cross-sectional study. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2020. DOI: 10.1007/s10096-020-04056-7. PMID: 33033955.
15. Liang Y., Xu J., Chu M., Mai J., Lai N., Tang W., Yang T., Zhang S., Guan C., Zhong F., Yang L., Liao G. Neurosensory dysfunction: A diagnostic marker of early COVID-19. *Int. J. Infect. Dis.* 2020; 98: 347–352. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.06.086. PMID: 32615326.
16. Bagheri S.H., Asghari A., Farhadi M., Shamshiri A.R., Kabir A., Kamrava S.K., Jallesi M., Mohebbi A., Alizadeh R., Honarmand A.A., Ghalabaghi B., Salimi A., Dehghani Firouzabadi F. Coincidence of COVID-19 epidemic and olfactory dysfunction outbreak in Iran. *Med. J. Islam. Repub. Iran.* 2020; 34: 62. DOI: 10.34171/mjiri.34.62. PMID: 32974228.
17. Mishra P., Gowda V., Dixit S., Kaushik M. Prevalence of New Onset Anosmia in COVID-19 Patients: Is The Trend Different Between European and Indian Population? *Indian. J. Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* 2020; 72 (4): 484–487. DOI: 10.1007/s12070-020-01986-8. PMID: 32837939.
18. Giacomelli A., Pezzati L., Conti F., Bernacchia D., Siano M., Oreni L., Rusconi S., Gervasoni C., Ridolfo A.L., Rizzardini G., Antinori S., Galli M. 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): 889–890. DOI: 10.1093/cid/ciaa330. PMID: 32215618.
19. Klopffenstein T., Kadiane-Oussou N.J., Toko L., Royer P.Y., Lepiller Q., Gendrin V., Zayet S. Features of anosmia in COVID-19. *Med. Mal. Infect.* 2020; 50 (5): 436–439. DOI: 10.1016/j.medmal.2020.04.006. PMID: 32305563.
20. Chiesa-Estomba C.M., Lechien J.R., Portillo-Mazal P., Martínez F., Cuauero-Sanchez J., Calvo-Henriquez C., Saussez S. Olfactory and gustatory dysfunctions in COVID-19. First reports of Latin-American ethnic patients. *Am. J. Otolaryngol.* 2020; 41 (5): 102605. DOI: 10.1016/j.amjoto.2020.102605. PMID: 32531619.
21. Chary E., Carsuzaa F., Trijolet J.P., Capitaine A.L., Roncato-Saberan M., Fouet K., Cazenave-Roblot F., Catroux M., Allix-Beguec C., Dufour X. Prevalence and Recovery From Olfactory and Gustatory Dysfunctions in Covid-19 Infection: A Prospective Multicenter Study. *Am. J. Rhinol. Allergy.* 2020; 34 (5): 686–693. DOI: 10.1177/1945892420930954. PMID: 32527141.
22. Carignan A., Valiquette L., Grenier C., Musonera J.B., Nkengurutse D., Marciel-Héguy A., Vettesse K., Marcoux D., Valiquette C., Xiong W.T., Fortier P.H., Gagnéux M., Pépin J. Anosmia and dysgeusia associated with SARS-CoV-2 infection: an age-matched case-control study. *CMAJ.* 2020; 192 (26): E702–E707. DOI: 10.1503/cmaj.200869. PMID: 32461325.
23. Zhao X.Y., Xu X.X., Yin H.S., Hu Q.M., Xiong T., Tang Y.Y., Yang A.Y., Yu B.P., Huang Z.P. Clinical characteristics of patients with 2019 coronavirus disease in a non-Wuhan area of Hubei Province, China: a retrospective analysis. *Chin. Med. J. (Engl.)* 2020; 95 (10): 1785–1791. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000305. PMID: 32527141.
8. Lechien J.R., Chiesa-Estomba C.M., Place S., Laethem Y.V., Cabaraux P., Mat Q., Huet K., Plzak J., Horoi M., Hans S., Barillari M.R., Cammaroto G., Fakhry N., Martiny D., Ayad T., Jouffe L., Hopkins C., Saussez S. Clinical and epidemiological characteristics of 1420 European patients with mild-to-moderate coronavirus disease 2019. *J. Intern. Med.* 2020; 288 (3): 335–344. DOI: 10.1111/joim.13089. PMID: 32352202.
9. Tostmann A., Bradley J., Bousema T., Yiek W.K., Holwerda M., Bleeker-Rovers C., Oever J., Meijer C., Rahamat-Langendoen J., Hopman J., Geest-Blankert N. van der, Wertheim H. 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. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.16.2000508. PMID: 32347200.
10. Aggarwal S., Garcia-Telles N., Aggarwal G., Lavie C., Lippi G., Henry B.M. Clinical features, laboratory characteristics, and outcomes of patients hospitalized with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Early report from the United States. *Diagnosis (Berl.)* 2020; 7 (2): 91–96. DOI: 10.1515/dx-2020-0046. PMID: 32352401.
11. Kim G.U., Kim M.J., Ra S.H., Lee J., Bae S., Jung J., Kim S.H. Clinical characteristics of asymptomatic and symptomatic patients with mild COVID-19. *Clin. Microbiol. Infect.* 2020; 26 (7): 948.e1–948.e3. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.04.040. PMID: 32360780.
12. Bénézit F., Turnier P.L., Declerck C., Paillé C., Revest M., Dubé V., Tattevin P., Arvieux C., Baldeyrou M., Chapplain J.M., Comacle P., Patrat-Delon S., Maillard A., Poinot M., Pronier C., Souala F., Thibault V., Abgueguen P., Cormier H., Delbos V., Chapelle M., Ducancelle A., Mahieu R., Rabier V., Rehaïem S., Vandamme Y., Biron C., Brochon J., Boutoille D., Chauveau M., Deschanvres C., Gaborit B.J., Jenurin J., Lecomte R., Lefebvre M., Raffi F. Utility of hyposmia and hypogeusia for the diagnosis of COVID-19. *Lancet Infect. Dis.* 2020; 20 (9): 1014–1015. DOI: 10.1016/S1473-3099 (20)30297-8. PMID: 32304632.
13. Martin-Sanz E., Riestra J., Yebra L., Larran A., Mancino F., Yanes-Diaz J., Garrote M., Colmenero M., Montiel E., Molina C., Moreno D., Rodríguez A., Monedero G., Sanz-Fernández R., Gonzalez R., Esteban-Sanchez J. Prospective Study in 355 Patients With Suspected COVID-19 Infection: Value of Cough, Subjective Hyposmia, and Hypogeusia. *Laryngoscope.* 2020; 130 (11): 2674–2679. DOI: 10.1002/lary.28999. PMID: 32686164.
14. Nouchi A., Chastang J., Miyara M., Lejeune J., Soares A., Ibanez G., Saadoun D., Morélot-Panzini C., Similowski T., Amoura Z., Boddart J., Caumes E., Bleibtreu A., Lorenzo A., Tubach E., Pourcher V. Prevalence of hyposmia and hypogeusia in 390 COVID-19 hospitalized patients and outpatients: a cross-sectional study. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2020. DOI: 10.1007/s10096-020-04056-7. PMID: 33033955.
15. Liang Y., Xu J., Chu M., Mai J., Lai N., Tang W., Yang T., Zhang S., Guan C., Zhong F., Yang L., Liao G. Neurosensory dysfunction: A diagnostic marker of early COVID-19. *Int. J. Infect. Dis.* 2020; 98: 347–352. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.06.086. PMID: 32615326.
16. Bagheri S.H., Asghari A., Farhadi M., Shamshiri A.R., Kabir A., Kamrava S.K., Jallesi M., Mohebbi A., Alizadeh R., Honarmand A.A., Ghalabaghi B., Salimi A., Dehghani Firouzabadi F. Coincidence of COVID-19 epidemic and olfactory dysfunction outbreak in Iran. *Med. J. Islam. Repub. Iran.* 2020; 34: 62. DOI: 10.34171/mjiri.34.62. PMID: 32974228.
17. Mishra P., Gowda V., Dixit S., Kaushik M. Prevalence of New Onset Anosmia in COVID-19 Patients: Is The Trend Different Between European and Indian Population? *Indian. J. Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* 2020; 72 (4): 484–487. DOI: 10.1007/s12070-020-01986-8. PMID: 32837939.
18. Giacomelli A., Pezzati L., Conti F., Bernacchia D., Siano M., Oreni L., Rusconi S., Gervasoni C., Ridolfo A.L., Rizzardini G., Antinori S., Galli M. 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): 889–890. DOI: 10.1093/cid/ciaa330. PMID: 32215618.
19. Klopffenstein T., Kadiane-Oussou N.J., Toko L., Royer P.Y., Lepiller Q., Gendrin V., Zayet S. Features of anosmia in COVID-19. *Med. Mal. Infect.* 2020; 50 (5): 436–439. DOI: 10.1016/j.medmal.2020.04.006. PMID: 32305563.
20. Chiesa-Estomba C.M., Lechien J.R., Portillo-Mazal P., Martínez F., Cuauero-Sanchez J., Calvo-Henriquez C., Saussez S. Olfactory and gustatory dysfunctions in COVID-19. First reports of Latin-American ethnic patients. *Am. J. Otolaryngol.* 2020; 41 (5): 102605. DOI: 10.1016/j.amjoto.2020.102605. PMID: 32531619.
21. Chary E., Carsuzaa F., Trijolet J.P., Capitaine A.L., Roncato-Saberan M., Fouet K., Cazenave-Roblot F., Catroux M., Allix-Beguec C., Dufour X. Prevalence and Recovery From Olfactory and Gustatory Dysfunctions in Covid-19 Infection: A Prospective Multicenter Study. *Am. J. Rhinol. Allergy.* 2020; 34 (5): 686–693. DOI: 10.1177/1945892420930954. PMID: 32527141.
22. Carignan A., Valiquette L., Grenier C., Musonera J.B., Nkengurutse D., Marciel-Héguy A., Vettesse K., Marcoux D., Valiquette C., Xiong W.T., Fortier P.H., Gagnéux M., Pépin J. Anosmia and dysgeusia associated with SARS-CoV-2 infection: an age-matched case-control study. *CMAJ.* 2020; 192 (26): E702–E707. DOI: 10.1503/cmaj.200869. PMID: 32461325.
23. Zhao X.Y., Xu X.X., Yin H.S., Hu Q.M., Xiong T., Tang Y.Y., Yang A.Y., Yu B.P., Huang Z.P. Clinical characteristics of patients with 2019 coronavirus disease in a non-Wuhan area of Hubei Province, China: a retrospective analysis. *Chin. Med. J. (Engl.)* 2020; 95 (10): 1785–1791. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000305. PMID: 32527141.

- respective study. *BMC Infect. Dis.* 2020; 20 (1): 311. DOI: 10.1186/s12879-020-05010-w. PMID: 32345226.
24. Garg S. Hospitalization Rates and Characteristics of Patients Hospitalized with Laboratory-Confirmed Coronavirus Disease 2019 — COVID-NET, 14 States, March 1–30, 2020. *MMWR. Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2020; 69. DOI: 10.15585/mmwr.mm6915e3. PMID: 32298251.
25. Li X., Xu S., Yu M., Wang K., Tao Y., Zhou Y., Shi J., Zhou M., Wu B., Yang Z., Zhang C., Yue J., Zhang Z., Renz H., Liu X., Xie J., Xie M., Zhao J. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020; 146 (1): 110–118. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.04.006. PMID: 32294485.
26. Godaert L., Proye E., Demoustier-Tampere D., Coulibaly P.S., Hequet E., Dramé M. Clinical characteristics of older patients: The experience of a geriatric short-stay unit dedicated to patients with COVID-19 in France. *J. Infect.* 2020; 81 (1): e93–e94. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.04.009. PMID: 32305489.
27. Helms J., Kremer S., Merdji H., Clere-Jehl R., Schenck M., Kummerlen C., Collange O., Boulay C., Fafi-Kremer S., Ohana M., Anheim M., Meziani F. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N. Eng. J. Med.* 2020; 382 (23): 2268–2270. DOI: 10.1056/NEJMc2008597. PMID: 32294339.
28. Li K., Wohlford-Lenane C., Perlman S., Zhao J., Jewell A.K., Reznikov L.R., Gibson-Corley K.N., Meyerholz D.K., McCray P.B. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Causes Multiple Organ Damage and Lethal Disease in Mice Transgenic for Human Dipeptidyl Peptidase 4. *J. Infect. Dis.* 2016; 213 (5): 712–722. DOI: 10.1093/infdis/jiv499. PMID: 26486634.
29. Netland J., Meyerholz D.K., 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): 7264–7275. DOI: 10.1128/JVI.00737-08. PMID: 18495771.
30. Fazzini E., Fleming J., Fahn S. Cerebrospinal fluid antibodies to coronavirus in patients with Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 1992; 7 (2): 153–158. DOI: 10.1002/mds.870070210. PMID: 1316552.
31. Dessau R.B., Lisby G., Frederiksen J.L. Coronaviruses in brain tissue from patients with multiple sclerosis. *Acta Neuropathol.* 2001; 101 (6): 601–604. DOI: 10.1007/s004010000331. PMID: 11515789.
32. Burks J.S., DeVald B.L., Jankovsky L.D., Gerdes J.C. Two coronaviruses isolated from central nervous system tissue of two multiple sclerosis patients. *Science.* 1980; 209 (4459): 933–934. DOI: 10.1126/science.7403860. PMID: 7403860.
33. Tanaka R., Iwasaki Y., Koprrowski H. Intracisternal virus-like particles in brain of a multiple sclerosis patient. *J. Neurol. Sci.* 1976; 28 (1): 121–126. DOI: 10.1016/0022-510X (76)90053-8. PMID: 932771.
34. Salmi A., Ziola B., Hovi T., Reunanen M. Antibodies to coronaviruses OC43 and 229E in multiple sclerosis patients. *Neurology.* 1982; 32 (3): 292–295. DOI: 10.1212/wnl.32.3.292. PMID: 6278362.
35. Murray R.S., Brown B., Brian D., Cabirac G.F. Detection of coronavirus RNA and antigen in multiple sclerosis brain. *Ann. Neurol.* 1992; 31 (5): 525–533. DOI: 10.1002/ana.410310511. PMID: 1596089.
36. Chaná-Cuevas P., Salles-Gándara P., Rojas-Fernández A., Salinas-Rebolledo C., Milán-Solé A. The Potential Role of SARS-COV-2 in the Pathogenesis of Parkinson's Disease. *Front Neurol.* 2020; 11. DOI: 10.3389/fneur.2020.01044. PMID: 33041985.
37. Yeh E.A., Collins A., Cohen M.E., Duffner P.K., Faden H. Detection of coronavirus in the central nervous system of a child with acute disseminated encephalomyelitis. *Pediatrics.* 2004; 113 (1 Pt 1): e73–76. DOI: 10.1542/peds.113.1.e73. PMID: 14702500.
38. Liu K., Fang Y.Y., Deng Y., Liu W., Wang M.F., Ma J.P., Xiao W., Wang Y.N., Zhong M.H., Li C.H., Li G.C., Liu H.G. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin. Med. J.* 2020; 133 (9): 1025–1031. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000744. PMID: 32044814.
39. Xu X.W., Wu X.X., Jiang X.G., Xu K.J., Ying L.J., Ma C.L., Li S.B., Wang H.Y., Zhang S., Gao H.N., Sheng J.F., Cai H.L., Qiu Y.Q., Li L.J. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. *BMJ.* 2020; 368. DOI: 10.1136/bmj.m606. PMID: 32075786.
40. Liu M., He P., Liu H.G., Wang X.J., Li F.J., Chen S., Lin J., Chen P., Liu J.H., Li C.H. Clinical characteristics of 30 medical workers infected with new coronavirus pneumonia. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* 2020; 43 (0): E016. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0016. PMID: 32164090.
41. Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y., Qiu Y., Wang J., Liu Y., Wei Y., Xia J., Yu T., Zhang X., Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020; 395 (10223): 507–513. DOI: 10.1016/S0140-6736 (20)30211-7. PMID: 32007143.
42. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., Fan G., Xu J., Gu X., Cheng Z., Yu T., Xia J., Wei Y., Wu W., Xie X., Yin W., Li H., Liu M., Xiao Y., Gao H., Guo L., Xie J., Wang G., Jiang R., Gao Z., Jin Q., Wang J., Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395 (10223): 497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736 (20)30183-5. PMID: 31986264.
43. Jin X., Lian J.S., Hu J.H., Gao J., Zheng L., Zhang Y.M., Hao S.R., Jia H.Y., Cai H., Zhang X.L., Yu G.D., Xu K.J., Wang X.Y., Gu J.Q., Zhang S.Y., Ye C.Y., Jin C.L., Lu Y.F., Yu X., Yu X.P., Huang J.R., Xu K.L., Ni Q., Yu C.B., respective study. *BMC Infect. Dis.* 2020; 20 (1): 311. DOI: 10.1186/s12879-020-05010-w. PMID: 32345226.
24. Garg S. Hospitalization Rates and Characteristics of Patients Hospitalized with Laboratory-Confirmed Coronavirus Disease 2019 — COVID-NET, 14 States, March 1–30, 2020. *MMWR. Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2020; 69. DOI: 10.15585/mmwr.mm6915e3. PMID: 32298251.
25. Li X., Xu S., Yu M., Wang K., Tao Y., Zhou Y., Shi J., Zhou M., Wu B., Yang Z., Zhang C., Yue J., Zhang Z., Renz H., Liu X., Xie J., Xie M., Zhao J. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020; 146 (1): 110–118. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.04.006. PMID: 32294485.
26. Godaert L., Proye E., Demoustier-Tampere D., Coulibaly P.S., Hequet E., Dramé M. Clinical characteristics of older patients: The experience of a geriatric short-stay unit dedicated to patients with COVID-19 in France. *J. Infect.* 2020; 81 (1): e93–e94. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.04.009. PMID: 32305489.
27. Helms J., Kremer S., Merdji H., Clere-Jehl R., Schenck M., Kummerlen C., Collange O., Boulay C., Fafi-Kremer S., Ohana M., Anheim M., Meziani F. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N. Eng. J. Med.* 2020; 382 (23): 2268–2270. DOI: 10.1056/NEJMc2008597. PMID: 32294339.
28. Li K., Wohlford-Lenane C., Perlman S., Zhao J., Jewell A.K., Reznikov L.R., Gibson-Corley K.N., Meyerholz D.K., McCray P.B. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Causes Multiple Organ Damage and Lethal Disease in Mice Transgenic for Human Dipeptidyl Peptidase 4. *J. Infect. Dis.* 2016; 213 (5): 712–722. DOI: 10.1093/infdis/jiv499. PMID: 26486634.
29. Netland J., Meyerholz D.K., 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): 7264–7275. DOI: 10.1128/JVI.00737-08. PMID: 18495771.
30. Fazzini E., Fleming J., Fahn S. Cerebrospinal fluid antibodies to coronavirus in patients with Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 1992; 7 (2): 153–158. DOI: 10.1002/mds.870070210. PMID: 1316552.
31. Dessau R.B., Lisby G., Frederiksen J.L. Coronaviruses in brain tissue from patients with multiple sclerosis. *Acta Neuropathol.* 2001; 101 (6): 601–604. DOI: 10.1007/s004010000331. PMID: 11515789.
32. Burks J.S., DeVald B.L., Jankovsky L.D., Gerdes J.C. Two coronaviruses isolated from central nervous system tissue of two multiple sclerosis patients. *Science.* 1980; 209 (4459): 933–934. DOI: 10.1126/science.7403860. PMID: 7403860.
33. Tanaka R., Iwasaki Y., Koprrowski H. Intracisternal virus-like particles in brain of a multiple sclerosis patient. *J. Neurol. Sci.* 1976; 28 (1): 121–126. DOI: 10.1016/0022-510X (76)90053-8. PMID: 932771.
34. Salmi A., Ziola B., Hovi T., Reunanen M. Antibodies to coronaviruses OC43 and 229E in multiple sclerosis patients. *Neurology.* 1982; 32 (3): 292–295. DOI: 10.1212/wnl.32.3.292. PMID: 6278362.
35. Murray R.S., Brown B., Brian D., Cabirac G.F. Detection of coronavirus RNA and antigen in multiple sclerosis brain. *Ann. Neurol.* 1992; 31 (5): 525–533. DOI: 10.1002/ana.410310511. PMID: 1596089.
36. Chaná-Cuevas P., Salles-Gándara P., Rojas-Fernández A., Salinas-Rebolledo C., Milán-Solé A. The Potential Role of SARS-COV-2 in the Pathogenesis of Parkinson's Disease. *Front Neurol.* 2020; 11. DOI: 10.3389/fneur.2020.01044. PMID: 33041985.
37. Yeh E.A., Collins A., Cohen M.E., Duffner P.K., Faden H. Detection of coronavirus in the central nervous system of a child with acute disseminated encephalomyelitis. *Pediatrics.* 2004; 113 (1 Pt 1): e73–76. DOI: 10.1542/peds.113.1.e73. PMID: 14702500.
38. Liu K., Fang Y.Y., Deng Y., Liu W., Wang M.F., Ma J.P., Xiao W., Wang Y.N., Zhong M.H., Li C.H., Li G.C., Liu H.G. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin. Med. J.* 2020; 133 (9): 1025–1031. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000744. PMID: 32044814.
39. Xu X.W., Wu X.X., Jiang X.G., Xu K.J., Ying L.J., Ma C.L., Li S.B., Wang H.Y., Zhang S., Gao H.N., Sheng J.F., Cai H.L., Qiu Y.Q., Li L.J. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. *BMJ.* 2020; 368. DOI: 10.1136/bmj.m606. PMID: 32075786.
40. Liu M., He P., Liu H.G., Wang X.J., Li F.J., Chen S., Lin J., Chen P., Liu J.H., Li C.H. Clinical characteristics of 30 medical workers infected with new coronavirus pneumonia. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* 2020; 43 (0): E016. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0016. PMID: 32164090.
41. Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y., Qiu Y., Wang J., Liu Y., Wei Y., Xia J., Yu T., Zhang X., Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020; 395 (10223): 507–513. DOI: 10.1016/S0140-6736 (20)30211-7. PMID: 32007143.
42. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., Fan G., Xu J., Gu X., Cheng Z., Yu T., Xia J., Wei Y., Wu W., Xie X., Yin W., Li H., Liu M., Xiao Y., Gao H., Guo L., Xie J., Wang G., Jiang R., Gao Z., Jin Q., Wang J., Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395 (10223): 497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736 (20)30183-5. PMID: 31986264.
43. Jin X., Lian J.S., Hu J.H., Gao J., Zheng L., Zhang Y.M., Hao S.R., Jia H.Y., Cai H., Zhang X.L., Yu G.D., Xu K.J., Wang X.Y., Gu J.Q., Zhang S.Y., Ye C.Y., Jin C.L., Lu Y.F., Yu X., Yu X.P., Huang J.R., Xu K.L., Ni Q., Yu C.B.,

- Zhu B., Li Y.T., Liu J., Zhao H., Zhang X., Yu L., Guo Y.Z., Su J.W., Tao J.J., Lang G.J., Wu X.X., Wu W.R., Qu T.T., Xiang D.R., Yi P., Shi D., Chen Y., Ren Y., Qiu Y.Q., Li L.J., Sheng J., Yang Y. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut*. 2020; 69 (6): 1002–1009. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-320926. PMID: 32213556.
44. Zhang X., Cai H., Hu J., Lian J., Gu J., Zhang S., Ye C., Lu Y., Jin C., Yu G., Jia H., Zhang Y., Sheng J., Li L., Yang Y. Epidemiological, clinical characteristics of cases of SARS-CoV-2 infection with abnormal imaging findings. *Int. J. Infect. Dis.* 2020; 94: 81–87. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.03.040. PMID: 32205284.
 45. Yan Y., Yang Y., Wang F., Ren H., Zhang S., Shi X., Yu X., Dong K. Clinical characteristics and outcomes of patients with severe covid-19 with diabetes. *BMJ Open Diabetes Res. Care*. 2020; 8 (1): e001343. DOI: 10.1136/bmjdr-2020-001343. PMID: 32345579.
 46. Duanmu Y., Brown I.P., Gibb W.R., Singh J., Matheson L.W., Blomkalns A.L., Govindarajan P. Characteristics of Emergency Department Patients With COVID-19 at a Single Site in Northern California: Clinical Observations and Public Health Implications. *Acad. Emerg. Med.* 2020; 27 (6): 505–509. DOI: 10.1111/acem.14003. PMID: 32344458.
 47. Meng Y., Wu P., Lu W., Liu K., Ma K., Huang L., Cai J., Zhang H., Qin Y., Sun H., Ding W., Gui L., Wu P. Sex-specific clinical characteristics and prognosis of coronavirus disease-19 infection in Wuhan, China: A retrospective study of 168 severe patients. *PLoS pathog.* 2020; 16 (4): e1008520. DOI: 10.1371/journal.ppat.1008520. PMID: 32343745.
 48. Chen Q., Zheng Z., Zhang C., Zhang X., Wu H., Wang J., Wang S., Zheng C. Clinical characteristics of 145 patients with corona virus disease 2019 (COVID-19) in Taizhou, Zhejiang, China. *Infection*. 2020; 1–9. DOI: 10.1007/s15010-020-01432-5. PMID: 32342479.
 49. Kujawski S.A., Wong K.K., Collins J.P., Epstein L., Killerby M.E., Midgley C.M., Abedi G.R., Ahmed N.S., Almendares O., Alvarez E.N., Anderson K.N., Balter S., Barry V., Bartlett K., Beer K., Ben-Aderet M.A., Benowitz I., Biggs H.M., Binder A.M., Black S.R., Bonin B., Bozio C.H., Brown C.M., Bruce H., Bryant-Genevieve J., Budd A., Buell D., Bystritsky R., Cates J., Charles E.M., Chatham-Stephens K., Chea N., Chiou H., Christiansen D., Chu V., Cody S., Cohen M., Connors E.E., Curns A.T., Dasari V., Dawson P., DeSalvo T., Diaz G., Donahue M., Donovan S., Duca L.M., Erickson K., Esona M.D., Evans S., Falk J., Feldstein L.R., Fenstersheib M., Fischer M., Fisher R., Foo C., Fricchione M.J., Friedman O., Fry A., Galang R.R., Garcia M.M., Gerber S.L., Gerrard G., Ghinai I., Gounder P., Grein J., Grigg C., Gunzenhauser J.D., Gutkin G.I., Haddix M., Hall A.J., Han G.S., Harcourt J., Harriman K., Haupt T., Haynes A.K., Holshue M., Hoover C., Hunter J.C., Jacobs M.W., Jarashow C., Joshi K., Kamali T., Kamili S., Kim L., Kim M., King J., Kirking H.L., Kita-Yarbro A., Klos R., Kobayashi M., Kocharian A., Komatsu K.K., Koppaka R., Layden J.E., Li Y., Lindquist S., Lindstrom S., Link-Gelles R., Lively J., Livingston M., Lo K., Lo J., Lu X., Lynch B., Maddoff L., Malapati L., Marks G., Marlow M., Mathisen G.E., McClung N., McGovern O., McPherson T.D., Mehta M., Meier A., Mello L., Moon S., Morgan M., Moro R.N., Murray J., Murthy R., Novosad S., Oliver S.E., O'Shea J., Pacilli M., Paden C.R., Pallansch M.A., Patel M., Patel S., Pedraza I., Pillai S.K., Pindyck T., Pray I., Queen K., Quick N., Reese H., Reporter R., Rha B., Rhodes H., Robinson S., Robinson P., Rolfs M.A., Routh J.A., Rubin R., Rudman S.L., Sakthivel S.K., Scott S., Shepherd C., Shetty V., Smith E.A., Smith S., Stierman B., Stoecker W., Sunenshine R., Sy-Santos R., Tamin A., Tao Y., Terashita D., Thornburg N.J., Tong S., Traub E., Tural A., Uehara A., Uyeki T.M., Vahey G., Verani J.R., Villarino E., Wallace M., Wang L., Watson J.T., Westercamp M., Whitaker B., Wilkerson S., Woodruff R.C., Wortham J.M., Wu T., Xie A., Yousaf A., Zahn M., Zhang J. Clinical and virologic characteristics of the first 12 patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the United States. *Nat. Med.* 2020; 26 (6): 861–868. DOI: 10.1038/s41591-020-0877-5. PMID: 32327757.
 50. Zheng S., Fan J., Yu F., Feng B., Lou B., Zou Q., Xie G., Lin S., Wang R., Yang X., Chen W., Wang Q., Zhang D., Liu Y., Gong R., Ma Z., Lu S., Xiao Y., Gu Y., Zhang J., Yao H., Xu K., Lu X., Wei G., Zhou J., Fang Q., Cai H., Qiu Y., Sheng J., Chen Y., Liang T. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January–March 2020: retrospective cohort study. *BMJ*. 2020; 369. DOI: 10.1136/bmj.m1443. PMID: 32317267.
 51. Zhou Y., Han T., Chen J., Hou C., Hua L., He S., Guo Y., Zhang S., Wang Y., Yuan J., Zhao C., Zhang J., Jia Q., Zuo X., Li J., Wang L., Cao Q., Jia E. Clinical and Autoimmune Characteristics of Severe and Critical Cases of COVID-19. *Clin. Transl. Sci.* DOI: 10.1111/cts.12805. PMID: 32315487.
 52. Jie B., Liu X., Suo H., Qiao G., Zheng Q., Xu W., Liu Z. Clinical and Dynamic Computed Tomography Features of 24 Patients With Coronavirus Disease 2019. *Can. Assoc. Radiol. J.* 2020; 846537120918834. DOI: 10.1177/0846537120918834. PMID: 32306755.
 53. Chen R., Liang W., Jiang M., Guan W., Zhan C., Wang T., Tang C., Sang L., Liu J., Ni Z., Hu Y., Liu L., Shan H., Lei C., Peng Y., Wei L., Liu Y., Hu Y., Peng P., Wang J., Liu J., Chen Z., Li G., Zheng Z., Qiu S., Luo J., Ye C., Zhu S., Liu X., Cheng L., Ye F., Zheng J., Zhang N., Li Y., He J., Li S., Zhong N. Risk Factors of Fatal Outcome in Hospitalized Subjects With Coronavirus Disease 2019 From a Nationwide Analysis in China. *Chest*. 2020; 158 (1): 97–105. DOI: 10.1016/j.chest.2020.04.010. PMID: 32304772.
 54. Wang X., Liu W., Zhao J., Lu Y., Wang X., Yu C., Hu S., Shen N., Liu W., Sun Z., Li W. Clinical characteristics of 80 hospitalized frontline medical workers infected with COVID-19 in Wuhan, China. *J. Hosp. Infect.* 2020. DOI: 10.1016/j.jhin.2020.04.019. PMID: 32302722.
 - Zhu B., Li Y.T., Liu J., Zhao H., Zhang X., Yu L., Guo Y.Z., Su J.W., Tao J.J., Lang G.J., Wu X.X., Wu W.R., Qu T.T., Xiang D.R., Yi P., Shi D., Chen Y., Ren Y., Qiu Y.Q., Li L.J., Sheng J., Yang Y. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut*. 2020; 69 (6): 1002–1009. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-320926. PMID: 32213556.
 44. Zhang X., Cai H., Hu J., Lian J., Gu J., Zhang S., Ye C., Lu Y., Jin C., Yu G., Jia H., Zhang Y., Sheng J., Li L., Yang Y. Epidemiological, clinical characteristics of cases of SARS-CoV-2 infection with abnormal imaging findings. *Int. J. Infect. Dis.* 2020; 94: 81–87. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.03.040. PMID: 32205284.
 45. Yan Y., Yang Y., Wang F., Ren H., Zhang S., Shi X., Yu X., Dong K. Clinical characteristics and outcomes of patients with severe covid-19 with diabetes. *BMJ Open Diabetes Res. Care*. 2020; 8 (1): e001343. DOI: 10.1136/bmjdr-2020-001343. PMID: 32345579.
 46. Duanmu Y., Brown I.P., Gibb W.R., Singh J., Matheson L.W., Blomkalns A.L., Govindarajan P. Characteristics of Emergency Department Patients With COVID-19 at a Single Site in Northern California: Clinical Observations and Public Health Implications. *Acad. Emerg. Med.* 2020; 27 (6): 505–509. DOI: 10.1111/acem.14003. PMID: 32344458.
 47. Meng Y., Wu P., Lu W., Liu K., Ma K., Huang L., Cai J., Zhang H., Qin Y., Sun H., Ding W., Gui L., Wu P. Sex-specific clinical characteristics and prognosis of coronavirus disease-19 infection in Wuhan, China: A retrospective study of 168 severe patients. *PLoS pathog.* 2020; 16 (4): e1008520. DOI: 10.1371/journal.ppat.1008520. PMID: 32343745.
 48. Chen Q., Zheng Z., Zhang C., Zhang X., Wu H., Wang J., Wang S., Zheng C. Clinical characteristics of 145 patients with corona virus disease 2019 (COVID-19) in Taizhou, Zhejiang, China. *Infection*. 2020; 1–9. DOI: 10.1007/s15010-020-01432-5. PMID: 32342479.
 49. Kujawski S.A., Wong K.K., Collins J.P., Epstein L., Killerby M.E., Midgley C.M., Abedi G.R., Ahmed N.S., Almendares O., Alvarez E.N., Anderson K.N., Balter S., Barry V., Bartlett K., Beer K., Ben-Aderet M.A., Benowitz I., Biggs H.M., Binder A.M., Black S.R., Bonin B., Bozio C.H., Brown C.M., Bruce H., Bryant-Genevieve J., Budd A., Buell D., Bystritsky R., Cates J., Charles E.M., Chatham-Stephens K., Chea N., Chiou H., Christiansen D., Chu V., Cody S., Cohen M., Connors E.E., Curns A.T., Dasari V., Dawson P., DeSalvo T., Diaz G., Donahue M., Donovan S., Duca L.M., Erickson K., Esona M.D., Evans S., Falk J., Feldstein L.R., Fenstersheib M., Fischer M., Fisher R., Foo C., Fricchione M.J., Friedman O., Fry A., Galang R.R., Garcia M.M., Gerber S.L., Gerrard G., Ghinai I., Gounder P., Grein J., Grigg C., Gunzenhauser J.D., Gutkin G.I., Haddix M., Hall A.J., Han G.S., Harcourt J., Harriman K., Haupt T., Haynes A.K., Holshue M., Hoover C., Hunter J.C., Jacobs M.W., Jarashow C., Joshi K., Kamali T., Kamili S., Kim L., Kim M., King J., Kirking H.L., Kita-Yarbro A., Klos R., Kobayashi M., Kocharian A., Komatsu K.K., Koppaka R., Layden J.E., Li Y., Lindquist S., Lindstrom S., Link-Gelles R., Lively J., Livingston M., Lo K., Lo J., Lu X., Lynch B., Maddoff L., Malapati L., Marks G., Marlow M., Mathisen G.E., McClung N., McGovern O., McPherson T.D., Mehta M., Meier A., Mello L., Moon S., Morgan M., Moro R.N., Murray J., Murthy R., Novosad S., Oliver S.E., O'Shea J., Pacilli M., Paden C.R., Pallansch M.A., Patel M., Patel S., Pedraza I., Pillai S.K., Pindyck T., Pray I., Queen K., Quick N., Reese H., Reporter R., Rha B., Rhodes H., Robinson S., Robinson P., Rolfs M.A., Routh J.A., Rubin R., Rudman S.L., Sakthivel S.K., Scott S., Shepherd C., Shetty V., Smith E.A., Smith S., Stierman B., Stoecker W., Sunenshine R., Sy-Santos R., Tamin A., Tao Y., Terashita D., Thornburg N.J., Tong S., Traub E., Tural A., Uehara A., Uyeki T.M., Vahey G., Verani J.R., Villarino E., Wallace M., Wang L., Watson J.T., Westercamp M., Whitaker B., Wilkerson S., Woodruff R.C., Wortham J.M., Wu T., Xie A., Yousaf A., Zahn M., Zhang J. Clinical and virologic characteristics of the first 12 patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the United States. *Nat. Med.* 2020; 26 (6): 861–868. DOI: 10.1038/s41591-020-0877-5. PMID: 32327757.
 50. Zheng S., Fan J., Yu F., Feng B., Lou B., Zou Q., Xie G., Lin S., Wang R., Yang X., Chen W., Wang Q., Zhang D., Liu Y., Gong R., Ma Z., Lu S., Xiao Y., Gu Y., Zhang J., Yao H., Xu K., Lu X., Wei G., Zhou J., Fang Q., Cai H., Qiu Y., Sheng J., Chen Y., Liang T. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January–March 2020: retrospective cohort study. *BMJ*. 2020; 369. DOI: 10.1136/bmj.m1443. PMID: 32317267.
 51. Zhou Y., Han T., Chen J., Hou C., Hua L., He S., Guo Y., Zhang S., Wang Y., Yuan J., Zhao C., Zhang J., Jia Q., Zuo X., Li J., Wang L., Cao Q., Jia E. Clinical and Autoimmune Characteristics of Severe and Critical Cases of COVID-19. *Clin. Transl. Sci.* DOI: 10.1111/cts.12805. PMID: 32315487.
 52. Jie B., Liu X., Suo H., Qiao G., Zheng Q., Xu W., Liu Z. Clinical and Dynamic Computed Tomography Features of 24 Patients With Coronavirus Disease 2019. *Can. Assoc. Radiol. J.* 2020; 846537120918834. DOI: 10.1177/0846537120918834. PMID: 32306755.
 53. Chen R., Liang W., Jiang M., Guan W., Zhan C., Wang T., Tang C., Sang L., Liu J., Ni Z., Hu Y., Liu L., Shan H., Lei C., Peng Y., Wei L., Liu Y., Hu Y., Peng P., Wang J., Liu J., Chen Z., Li G., Zheng Z., Qiu S., Luo J., Ye C., Zhu S., Liu X., Cheng L., Ye F., Zheng J., Zhang N., Li Y., He J., Li S., Zhong N. Risk Factors of Fatal Outcome in Hospitalized Subjects With Coronavirus Disease 2019 From a Nationwide Analysis in China. *Chest*. 2020; 158 (1): 97–105. DOI: 10.1016/j.chest.2020.04.010. PMID: 32304772.
 54. Wang X., Liu W., Zhao J., Lu Y., Wang X., Yu C., Hu S., Shen N., Liu W., Sun Z., Li W. Clinical characteristics of 80 hospitalized frontline medical workers infected with COVID-19 in Wuhan, China. *J. Hosp. Infect.* 2020. DOI: 10.1016/j.jhin.2020.04.019. PMID: 32302722.

55. Du W, Yu J, Wang H, Zhang X, Zhang S, Li Q, Zhang Z. Clinical characteristics of COVID-19 in children compared with adults in Shandong Province, China. *Infection*. 2020; 1–8. DOI: 10.1007/s15010-020-01427-2. PMID: 32301099.
56. Ma J, Yin J, Qian Y, Wu Y. Clinical characteristics and prognosis in cancer patients with COVID-19: A single center's retrospective study. *J. Infect.* 2020; 81 (2): 318–356. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.04.006. PMID: 32298677.
57. Chen T, Dai Z, Mo P, Li X, Ma Z, Song S, Chen X, Luo M, Liang K, Gao S, Zhang Y, Deng L, Xiong Y. Clinical Characteristics and Outcomes of Older Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China: A Single-Centered, Retrospective Study. *J. Gerontol. A. Bio. I Sci. Med. Sci.* DOI: 10.1093/gerona/glaa089. PMID: 32279081.
58. Zheng F, Tang W, Li H, Huang YX, Xie YL, Zhou ZG. Clinical characteristics of 161 cases of corona virus disease 2019 (COVID-19) in Changsha. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2020; 24 (6): 3404–3410. DOI: 10.26355/eurrev_202003_20711. PMID: 32271459.
59. Wang L, He W, Yu X, Hu D, Bao M, Liu H, Zhou J, Jiang H. Coronavirus disease 2019 in elderly patients: Characteristics and prognostic factors based on 4-week follow-up. *J. Infect.* 2020; 80 (6): 639–645. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.019. PMID: 32240670.
60. Wang X, Fang J, Zhu Y, Chen L, Ding F, Zhou R, Ge L, Wang F, Chen Q, Zhang Y, Zhao Q. Clinical characteristics of non-critically ill patients with novel coronavirus infection (COVID-19) in a Fangcang Hospital. *Clin. Microbiol. Infect.* 2020; 26 (8): 1063–1068. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.03.032. PMID: 32251842.
61. Wan S, Xiang Y, Fang W, Zheng Y, Li B, Hu Y, Lang C, Huang D, Sun Q, Xiong Y, Huang X, Lv J, Luo Y, Shen L, Yang H, Huang G, Yang R. Clinical features and treatment of COVID-19 patients in northeast Chongqing. *J. Med. Virol.* 2020; 92 (7): 797–806. DOI: 10.1002/jmv.25783. PMID: 32198776.
62. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020; 323 (11): 1061–1069. DOI: 10.1001/jama.2020.1585. PMID: 32031570.
63. Yu X, Sun X, Cui P, Pan H, Lin S, Han R, Jiang C, Fang Q, Kong D, Zhu Y, Zheng Y, Gong X, Xiao W, Mao S, Jin B, Wu H, Fu C. Epidemiological and clinical characteristics of 333 confirmed cases with coronavirus disease 2019 in Shanghai, China. *Transbound. Emerg. Dis.* 2020; 67 (4): 1697–1707. DOI: 10.1111/tbed.13604. PMID: 32351037.
64. Alberici E, Delbarba E, Manenti C, Econimo L, Valerio E, Pola A, Maffei C, Possenti S, Zambetti N, Moscato M, Venturini M, Affatato S, Gaggiotti M, Bossini N, Scolari F. A single center observational study of the clinical characteristics and short-term outcome of 20 kidney transplant patients admitted for SARS-CoV2 pneumonia. *Kidney Int.* 2020; 97 (6): 1083–1088. DOI: 10.1016/j.kint.2020.04.002. PMID: 32354634.
65. Yan J, Guo J, Fan C, Juan J, Yu X, Li J, Feng L, Li C, Chen H, Qiao Y, Lei D, Wang C, Xiong G, Xiao F, He W, Pang Q, Hu X, Wang S, Chen D, Zhang Y, Poon L.C., Yang H. Coronavirus disease 2019 in pregnant women: a report based on 116 cases. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2020; 223 (1): 111.e1–111.e14. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.04.014. PMID: 32335053.
66. Pereira M.R., Mohan S., Cohen D.J., Husain S.A., Dube G.K., Ratner L.E., Arcasoy S., Aversa M.M., Benvenuto L.J., Dadhanian D.M., Kapur S., Dove L.M., Brown R.S., Rosenblatt R.E., Samstein B., Uriel N., Farr M.A., Satlin M., Small C.B., Walsh T.J., Kodiyanplakkal R.P., Miko B.A., Aaron J.G., Tsapepas D.S., Emond J.C., Verna E.C. COVID-19 in solid organ transplant recipients: Initial report from the US epicenter. *Am. J. Transplant.* 2020; 20 (7): 1800–1808. DOI: 10.1111/ajt.15941. PMID: 32330343.
67. Han C, Duan C, Zhang S, Spiegel B, Shi H, Wang W, Zhang L, Lin R, Liu J, Ding Z, Hou X. Digestive Symptoms in COVID-19 Patients With Mild Disease Severity: Clinical Presentation, Stool Viral RNA Testing, and Outcomes. *Am. J. Gastroenterol.* 2020; 115 (6): 916–923. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000664. PMID: 32301761.
68. Feng Y, Ling Y, Bai T, Xie Y, Huang J, Li J, Xiong W, Yang D, Chen R, Lu F, Lu Y, Liu X, Chen Y, Li X, Li Y, Summah H.D., Lin H, Yan J, Zhou M, Lu H, Qu J. COVID-19 with Different Severities: A Multicenter Study of Clinical Features. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 201 (11): 1380–1388. DOI: 10.1164/rccm.202002-0445OC. PMID: 32275452.
69. Cao J, Tu W.J., Cheng W, Yu L, Liu Y.K., Hu X, Liu Q. Clinical Features and Short-term Outcomes of 102 Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *Clin. Infect. Dis.* 2020; 71 (15): 748–755. DOI: 10.1093/cid/ciaa243. PMID: 32239127.
70. Zhang L, Zhu F, Xie L, Wang C, Wang J, Chen R, Jia P, Guan H.Q., Peng L, Chen Y, Peng P, Zhang P, Chu Q, Shen Q, Wang Y, Xu S.Y., Zhao J.P., Zhou M. Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: a retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China. *Ann. Oncol.* 2020; 31 (7): 894–901. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.03.296. PMID: 32224151.
71. Chu J, Yang N, Wei Y, Yue H, Zhang F, Zhao J, He L, Sheng G, Chen P, Li G, Wu S, Zhang B, Zhang S, Wang C, Miao X, Li J, Liu W, Zhang H. Clinical characteristics of 54 medical staff with COVID-19: A retrospective study in a single center in Wuhan, China. *J. Med. Virol.* 2020; 92 (7): 807–813. DOI: 10.1002/jmv.25793. PMID: 32222986.
72. Toljan K. Letter to the Editor Regarding the Viewpoint «Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanism». *ACS Chem. Neurosci.* 2020; 11 (8): 1192–1194. DOI: 10.1021/acscchem-neuro.0c00174. PMID: 32233443.
55. Du W, Yu J, Wang H, Zhang X, Zhang S, Li Q, Zhang Z. Clinical characteristics of COVID-19 in children compared with adults in Shandong Province, China. *Infection*. 2020; 1–8. DOI: 10.1007/s15010-020-01427-2. PMID: 32301099.
56. Ma J, Yin J, Qian Y, Wu Y. Clinical characteristics and prognosis in cancer patients with COVID-19: A single center's retrospective study. *J. Infect.* 2020; 81 (2): 318–356. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.04.006. PMID: 32298677.
57. Chen T, Dai Z, Mo P, Li X, Ma Z, Song S, Chen X, Luo M, Liang K, Gao S, Zhang Y, Deng L, Xiong Y. Clinical Characteristics and Outcomes of Older Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China: A Single-Centered, Retrospective Study. *J. Gerontol. A. Bio. I Sci. Med. Sci.* DOI: 10.1093/gerona/glaa089. PMID: 32279081.
58. Zheng F, Tang W, Li H, Huang YX, Xie YL, Zhou ZG. Clinical characteristics of 161 cases of corona virus disease 2019 (COVID-19) in Changsha. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2020; 24 (6): 3404–3410. DOI: 10.26355/eurrev_202003_20711. PMID: 32271459.
59. Wang L, He W, Yu X, Hu D, Bao M, Liu H, Zhou J, Jiang H. Coronavirus disease 2019 in elderly patients: Characteristics and prognostic factors based on 4-week follow-up. *J. Infect.* 2020; 80 (6): 639–645. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.019. PMID: 32240670.
60. Wang X, Fang J, Zhu Y, Chen L, Ding F, Zhou R, Ge L, Wang F, Chen Q, Zhang Y, Zhao Q. Clinical characteristics of non-critically ill patients with novel coronavirus infection (COVID-19) in a Fangcang Hospital. *Clin. Microbiol. Infect.* 2020; 26 (8): 1063–1068. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.03.032. PMID: 32251842.
61. Wan S, Xiang Y, Fang W, Zheng Y, Li B, Hu Y, Lang C, Huang D, Sun Q, Xiong Y, Huang X, Lv J, Luo Y, Shen L, Yang H, Huang G, Yang R. Clinical features and treatment of COVID-19 patients in northeast Chongqing. *J. Med. Virol.* 2020; 92 (7): 797–806. DOI: 10.1002/jmv.25783. PMID: 32198776.
62. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020; 323 (11): 1061–1069. DOI: 10.1001/jama.2020.1585. PMID: 32031570.
63. Yu X, Sun X, Cui P, Pan H, Lin S, Han R, Jiang C, Fang Q, Kong D, Zhu Y, Zheng Y, Gong X, Xiao W, Mao S, Jin B, Wu H, Fu C. Epidemiological and clinical characteristics of 333 confirmed cases with coronavirus disease 2019 in Shanghai, China. *Transbound. Emerg. Dis.* 2020; 67 (4): 1697–1707. DOI: 10.1111/tbed.13604. PMID: 32351037.
64. Alberici E, Delbarba E, Manenti C, Econimo L, Valerio E, Pola A, Maffei C, Possenti S, Zambetti N, Moscato M, Venturini M, Affatato S, Gaggiotti M, Bossini N, Scolari F. A single center observational study of the clinical characteristics and short-term outcome of 20 kidney transplant patients admitted for SARS-CoV2 pneumonia. *Kidney Int.* 2020; 97 (6): 1083–1088. DOI: 10.1016/j.kint.2020.04.002. PMID: 32354634.
65. Yan J, Guo J, Fan C, Juan J, Yu X, Li J, Feng L, Li C, Chen H, Qiao Y, Lei D, Wang C, Xiong G, Xiao F, He W, Pang Q, Hu X, Wang S, Chen D, Zhang Y, Poon L.C., Yang H. Coronavirus disease 2019 in pregnant women: a report based on 116 cases. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2020; 223 (1): 111.e1–111.e14. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.04.014. PMID: 32335053.
66. Pereira M.R., Mohan S., Cohen D.J., Husain S.A., Dube G.K., Ratner L.E., Arcasoy S., Aversa M.M., Benvenuto L.J., Dadhanian D.M., Kapur S., Dove L.M., Brown R.S., Rosenblatt R.E., Samstein B., Uriel N., Farr M.A., Satlin M., Small C.B., Walsh T.J., Kodiyanplakkal R.P., Miko B.A., Aaron J.G., Tsapepas D.S., Emond J.C., Verna E.C. COVID-19 in solid organ transplant recipients: Initial report from the US epicenter. *Am. J. Transplant.* 2020; 20 (7): 1800–1808. DOI: 10.1111/ajt.15941. PMID: 32330343.
67. Han C, Duan C, Zhang S, Spiegel B, Shi H, Wang W, Zhang L, Lin R, Liu J, Ding Z, Hou X. Digestive Symptoms in COVID-19 Patients With Mild Disease Severity: Clinical Presentation, Stool Viral RNA Testing, and Outcomes. *Am. J. Gastroenterol.* 2020; 115 (6): 916–923. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000664. PMID: 32301761.
68. Feng Y, Ling Y, Bai T, Xie Y, Huang J, Li J, Xiong W, Yang D, Chen R, Lu F, Lu Y, Liu X, Chen Y, Li X, Li Y, Summah H.D., Lin H, Yan J, Zhou M, Lu H, Qu J. COVID-19 with Different Severities: A Multicenter Study of Clinical Features. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 201 (11): 1380–1388. DOI: 10.1164/rccm.202002-0445OC. PMID: 32275452.
69. Cao J, Tu W.J., Cheng W, Yu L, Liu Y.K., Hu X, Liu Q. Clinical Features and Short-term Outcomes of 102 Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *Clin. Infect. Dis.* 2020; 71 (15): 748–755. DOI: 10.1093/cid/ciaa243. PMID: 32239127.
70. Zhang L, Zhu F, Xie L, Wang C, Wang J, Chen R, Jia P, Guan H.Q., Peng L, Chen Y, Peng P, Zhang P, Chu Q, Shen Q, Wang Y, Xu S.Y., Zhao J.P., Zhou M. Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: a retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China. *Ann. Oncol.* 2020; 31 (7): 894–901. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.03.296. PMID: 32224151.
71. Chu J, Yang N, Wei Y, Yue H, Zhang F, Zhao J, He L, Sheng G, Chen P, Li G, Wu S, Zhang B, Zhang S, Wang C, Miao X, Li J, Liu W, Zhang H. Clinical characteristics of 54 medical staff with COVID-19: A retrospective study in a single center in Wuhan, China. *J. Med. Virol.* 2020; 92 (7): 807–813. DOI: 10.1002/jmv.25793. PMID: 32222986.
72. Toljan K. Letter to the Editor Regarding the Viewpoint «Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanism». *ACS Chem. Neurosci.* 2020; 11 (8): 1192–1194. DOI: 10.1021/acscchem-neuro.0c00174. PMID: 32233443.

73. Li Y, Bai W, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J. Med. Virol.* 2020. DOI: 10.1002/jmv.25728
74. Wu Y, Xu X, Chen Z, Duan J, Hashimoto K, Yang L, Liu C, Yang C. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav. Immun.* 2020; 87: 18–22. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.03.031. PMID: 32240762.
75. Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., Бойко А.Н., Вознюк И.А., Лац Н.Ю., Сиверцева С.А., Спиринов Н.Н., Шамалов Н.А. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и поражение нервной системы: механизмы неврологических расстройств, клинические проявления, организация неврологической помощи. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2020; 120 (6): 7–16. DOI: 10.17116/jnevro20201200617. PMID: 32678542.
76. Chen R, Wang K, Yu J, Howard D, French L, Chen Z, Wen C, Xu Z. The spatial and cell-type distribution of SARS-CoV-2 receptor ACE2 in human and mouse brain. *bioRxiv.* 2020. DOI: 10.1101/2020.04.07.030650.
77. Зайратьянц О., Самсонова М., Михалева Л., Черняев А., Мишинев О., Крупнов Н., Калинин Д. Патологическая анатомия COVID-19: Атлас. М.: ГБУ НИИОЗММ ДЗМ 2020. ISBN 978-5-907251-57-1.
78. Politi L.S., Salsano E., Grimaldi M. Magnetic Resonance Imaging Alteration of the Brain in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Anosmia. *JAMA Neurol.* 2020; 77 (8): 1028–1029. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.2125. PMID: 32469400.
79. Цыган Н.В., Одинак М.М., Хубулава Г.Г., Цыган В.Н., Пелешок А.С., Андреев Р.В., Курасов Е.С., Литвиненко И.В. Послеоперационная мозговая дисфункция. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2017; 117 (4): 34–39. DOI: 10.17116/jnevro20171174134-39. PMID: 28617376.
80. Цыган Н.В., Андреев Р.В., Пелешок А.С., Коломенцев С.В., Яковлева В.А., Рябцев А.В., Гуменная М.А., Литвиненко И.В. Периоперационный мозговой инсульт в хирургии клапанов сердца: патогенез, клиника, диагностика, лечение и профилактика. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2018; 118 (4): 52–60. DOI: 10.17116/jnevro20181184152-60. PMID: 29863693.
73. Li Y, Bai W, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J. Med. Virol.* 2020. DOI: 10.1002/jmv.25728
74. Wu Y, Xu X, Chen Z, Duan J, Hashimoto K, Yang L, Liu C, Yang C. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav. Immun.* 2020; 87: 18–22. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.03.031. PMID: 32240762.
75. Gusev E.I., Martynov M.Yu., Boyko A.N., Voznyuk I.A., Latsh N.Yu., Sivertseva S.A., Spirin N.N., Shamalov N.A. Novel coronavirus infection (COVID-19) and nervous system involvement: pathogenesis, clinical manifestations, organization of neurological care. *Zh. Nevrol. Psikiatr. Im. S. S. Korsakova.* 2020; 120 (6): 7–16. DOI: 10.17116/jnevro20201200617. PMID: 32678542 [In Russ.].
76. Chen R, Wang K, Yu J, Howard D, French L, Chen Z, Wen C, Xu Z. The spatial and cell-type distribution of SARS-CoV-2 receptor ACE2 in human and mouse brain. *bioRxiv.* 2020. DOI: 10.1101/2020.04.07.030650.
77. Zairatyants O., Samsonova M., Mikhaleva L., Chernyaev A., Mishnev O., Krupnov N., Kalinin D. Pathological anatomy of COVID-19: Atlas. M.: GBU NIIOZMM DZM 2020. ISBN 978-5-907251-57-1 [In Russ.].
78. Politi L.S., Salsano E., Grimaldi M. Magnetic Resonance Imaging Alteration of the Brain in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Anosmia. *JAMA Neurol.* 2020; 77 (8): 1028–1029. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.2125. PMID: 32469400.
79. Tsygan N.V., Odnak M.M., Khubulava G.G., Tsygan V.N., Peleshok A.S., Andreev R.V., Kurasov E.S., Litvinenko I.V. Postoperative cerebral dysfunction. *Zh. Nevrol. Psikiatr. Im. S. S. Korsakova.* 2017; 117 (4): 34–39. DOI: 10.17116/jnevro20171174134-39. PMID: 28617376 (in Russian).
80. Tsygan N.V., Andreev R.V., Peleshok A.S., Kolomentsev S.V., Yakovleva V.A., Ryabtsev A.V., Gumennaya M.A., Litvinenko I.V. Perioperative stroke in heart valve surgery: pathogenesis, clinical findings, diagnosis, prevention, treatment. *Zh. Nevrol. Psikiatr. Im. S. S. Korsakova.* 2018; 118 (4): 52–60. DOI: 10.17116/jnevro20181184152-60. PMID: 29863693 [In Russ.].

Received 13.12.20

Поступила 13.12.20